
MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

**A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG,
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG,
A MAGYAR HEMATOLÓGIAI ÉS TRANSZFUZIOLÓGIAI TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL**

DR. TÓTH MIKLÓS 61 ÜNNEPI KÖSZÖNTŐ
DR. NAGY V. ENDRE

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

DR. PÉTER FERENC 62 A MEAT MEGALKULÁSÁRÓL ÉS KEZDETI
TEVÉKENYSÉGÉRŐL – IRATTÁRI
DOKUMENTUMOK ALAPJÁN

DR. HUNYADY LÁSZLÓ 69 A V2 VÁZOPRESSZINRECEPTOR BETEGSÉGET
DR. ERDÉLYI LÁSZLÓ SÁNDOR OKOZÓ MUTÁCIÓI
DR. BALLA ANDRÁS

DR. GEREKEN BALÁZS 76 AZ ALACSONY T₃ SZINDRÓMA
DR. FEKETE CSABA KIALAKULÁSÁNAK IDEGRENSZERI
MECHANIZMUSAI

DR. PATÓCS ATTILA 83 ÖRÖKLETES PHAECHROMOCYTOMÁK
DR. IGÁZ PÉTER ÉS PARAGANGLIOMÁK MOLEKULÁRIS
TÓKE JUDIT GENETIKAI VIZSGÁLATÁVAL SZERZETT
DR. LENDVAI NIKOLETT HAZAI TAPASZTALATOK
SARKADI BALÁZS(OH)
DR. GROLMUSZ VINCE
DR. BUTZ HENRIETT
DR. TÓTH GÉZA
NÉMETH KINGA
DR. GLÁZ EDIT
DR. KISS RÓBERT
DR. PUSZTAI PÉTER
DR. SÁRMÁN BEATRIX
DR. REISMANN PÉTER
DR. SZÜCS NIKOLETTE
DR. TÓTH MIKLÓS
DR. RÁCZ KÁROLY

DR. ERDEI ANNAMÁRIA 93 AZ ENDOKRIN ORBITOPATHIA PATOGENEZISE –
DR. GAZDAG ANNAMÁRIA AMIT TUDUNK ÉS AMIT FELTÉTELEZÜNK
DR. KATKÓ MÓNICA
DR. BODOR MIKLÓS
DR. SÍRA LÍVIA
DR. BODA JUDIT
DR. JUHÁSZ MÁRIA
DR. LEÖVEY ANDRÁS
DR. NAGY V. ENDRE

DR. LAKATOS PÉTER DR. TÓBIÁS BÁLINT DR. KÓSA JÁNOS DR. HALÁSZLAKI CSABA DR. BALLA BERNADETT ÁRVAI KRISTÓF KIRSCHNER GYÖNGYI DR. PUTZ ZSUZSANNA DR. DANK MAGDOLNA DR. TAKÁCS ISTVÁN	98	DIFFERENCIÁLT PAJZSMIRIGYRÁKOK MOLEKULÁRIS DIAGNOSZTIKÁJA: HOL TARTUNK 2016-BAN?
DR. HALÁSZ ZITA DR. BERTALAN RITA DR. ERHARDT ÉVA DR. FELSZEGHY ENIKŐ DR. GELLÉN BALÁZS DR. LUCZAY ANDREA DR. MUZSNAI ÁGOTA DR. PÉTER FERENC	104	MA ÉS HOLNAP. BEPILLANTÁS A SZUBSZTITÚCIÓS TERÁPIÁT IGÉNYLŐ KÓRKÉPEK GYERMEKENDOKRINOLÓGIAI ELLÁTÁSÁBA
DR. DÉNES JUDIT DR. HUBINA ERIKA DR. KOVÁCS GÁBOR LÁSZLÓ DR. BAJNOK ÉVA DR. GÖRÖMBEY ZOLTÁN DR. KOVÁCS LÁSZLÓ DR. GÓTH MIKLÓS DR. KORBONITS MÁRTA	110	HYPOPHYSISADENOMA ÉS PHAEOCHROMOCYTOMA/ PARAGANGLIOMA EGYÜTTES ELŐFORDULÁSA – ÚJ MEN SZINDRÓMA?
DR. NEMES ORSOLYA DR. MEZŐSI EMESE	117	A TUMORELLENES KEZELÉSEK HATÁSA A HYPOPHYSISMŰKÖDÉSRE
DR. TOLDY ERZSÉBET DR. KOVÁCS LÁSZLÓ DR. ELEKES SAROLTA DR. SALAMON ANTAL DR. LŐCSEI ZOLTÁN	123	MÓDSZERTANI ÉS BIOLÓGIAI MEGFONTOLÁSOK A PARATHORMONSZINTEK ÉRTÉKELÉSÉBEN: A HATÁRÉRTÉKEK MEGBÍZHATÓSÁGA A KLINIKAI GYAKORLATBAN
DR. CSAJBÓK ÉVA DR. PÁLL ISTVÁN DR. MAGONY SÁNDOR DR. SEPP KRISZTIÁN DR. VALKUSZ ZSUZSANNA	134	A FELNŐTTKORI TRANSZSZEXUALIZMUS ÉS KEZELÉSE
	141	A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG XXVI. JUBILEUMI KONGRESSZUSA ELŐADÁS- ÉS POSZTERÖSSZEFOGLALÓK

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Csajbók Éva

1994-ben szerzett általános orvosi diplomát a szegedi Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetemen, summa cum laude minősítéssel. 1996-ban egészségügyi szakközgazdászként végzett a szegedi József Attila Tudományegyetem Állam- és Jogtudományi karán. 1999-ben belgyógyász, 2003-ban endokrinológus szakvizsgát tett. 2006-ban a Magyar Diabétesz Társaság diabetológus orvosa lett, illetve fitness és testépítő sportoktatói képesítést szerzett. 2015-ben licencvizsgát tett diabetológiából, hipertológiából és obezitológiából. Angol, német, francia és spanyol nyelven beszél. Az egyetemi évek alatt és azt követően Németországban, Franciaországban és az USA-ban vett részt szakmai gyakorlatokon. Fő érdeklődési területe az endokrin betegségek kardiovaszkuláris vonatkozása, a poliglandularis autoimmun kórképek, a meddőség és az obesitas komplex kezelése (prevenció, dietetikai és mozgásterápia). 1994-től klinikai orvos a szegedi Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem I. Számú Belgyógyászati Klinikáján, majd ugyanitt az Endokrinológiai Osztály és Kutató Laboratórium tanársegédje 2001-től, majd 2008-tól ismét az I. Sz. Belgyógyászati Klinika adjunktusa, 2015-től klinikai főorvosa. Emellett tíz éven át a GAMBRO Kft. Magyarországi, Szegedi Dialízis Központjának dializáló orvosaként dolgozott. Nyolc évig a szentesi Bugyi István Kórház endokrinológiai szakrendelését vezette, majd 2013–2015 közt a Csongrád Megyei Egészségügyi Ellátó Központ Hódmezővásárhely-Makó, Hódmezővásárhelyi Kórház-Rendelőintézetben látott el endokrinológusként járó betegeket, 2015 óta a Csongrád Megyei Egészségügyi Ellátó Központ Hódmezővásárhely-Makó, Egészséges Vásárhely Program keretében vezeti a „Testsúlykontroll Programot”. 2008 óta egy budapesti meddőségi központban endokrinológus konzultánsként működik közre.

Dr. Dénes Judit

A Magyar Honvédség Egészségügyi Központ II. Belgyógyászati Osztály Endokrin Részlegén dolgozik belgyógyász szakorvosjelöltként. PhD munkáját a Semmelweis Egyetem Klinikai Orvostudományok Doktori Iskolájában végezte „A kóros hypophysisműködés: klinikai és kísérletes vizsgálatok” címmel. Fő tudományos érdeklődési területe a hypophysisdaganatok kialakulásának genetikai háttere.

Dr. Erdei Annamária

2001-ben végzett a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Karán, és azóta a Debreceni Egyetem Belgyógyászati Intézetének (korábban I. Számú Belklinikai) orvosa. 2006-ban belgyógyászati, majd 2009-ben endokrinológiai szakvizsgát tett. A Belgyógyászati Intézet Endokrinológiai Tanszékének tagja, endokrinológiai szakrendelést vezet. Fő érdeklődési területe az autoimmun pajzsmirigybetegek és az endokrin orbitopathia.

Dr. Fekete Csaba

1995-ben szerzett általános orvosi diplomát. Végzést követően a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Anatómia Intézetében dolgozott. 1998 és 2000 között a Tufts Medical Center (Boston, USA) Endokrinológiai Osztályán végzett kutató munkát. PhD fokozatot 2003-ban, MTA doktora fokozatot 2009-ben szerzett. Jelenleg az MTA KOKI Lendület Integratív Neuroendokrinológiai Kutatócsoportjának vezetője, tudományos tanácsadó. Fő érdeklődési területe az energiaháztartás és a hypothalamus-hypophysis-pajzsmirigy tengely centrális szabályozásának vizsgálata.

Dr. Gereben Balázs

1994-ben szerzett állatorvosi diplomát, majd 1998-ban PhD fokozatot az Állatorvos-tudományi Egyetemen. 2000-ig a Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School kutatója Bostonban. Az MTA KOKI Molekuláris Sejt Metabolizmus Csoportjának vezetője, tudományos tanácsadó, az MTA doktora (2010). Fő érdeklődési területe az idegrendszeri pajzsmirigyhormon-háztartás molekuláris szabályozása.

MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA
JOURNAL OF THE HUNGARIAN
SOCIETY OF INTERNAL MEDICINE

Főszerkesztő / Editor in Chief:

Dr. Szathmári Miklós

E-mail: szatmik@bell.sote.hu

Előző főszerkesztők (Past Editors):

Dr. Hetényi Géza (1947–1949)

Dr. Gömöri Pál (1950–1958)

Dr. Julesz Miklós (1959–1962)

Dr. Magyar Imre (1963–1982)

Dr. Lehoczy Dezső (1983–1998)

A szerkesztőbizottság elnöke /

Chief of the Editorial Board:

Dr. Tulassay Zsolt

Szerkesztőbizottság / Editorial Board:

Dr. Balázs Csaba

Dr. Czuriga István

Dr. Eggenhofer Judit

Dr. Gasztonyi Beáta

Dr. Herszényi László

Dr. Jeremendy György

Dr. Kahán Zsuzsa

Dr. Karádi István

Dr. Merkely Béla

Dr. Poór Gyula

Dr. Rácz Károly

Dr. Szalay Ferenc

Dr. Vasas Livia

Dr. Wittmann Tibor

International Editorial Board

Pierre Corvol (Paris)

Fabio Farinati (Padua)

Flavio Forrel (Basel)

Gergely István (Marosvásárhely)

Korbonits Márta (London)

Peter Malferteiner (Magdeburg)

Hartmuth Neumann (Freiburg)

Jaroslav Regula (Varsó)

Davor Stimac (Rijeka)

Szabó Gyöngyi (Boston)

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:

Szerkesztőség / Editorial Office:

Magyar Belorvosi Archivum

1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a

Telefon: 210-0278 Fax: 313-9492

Kiadja a

MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.

1072 Budapest, Rákóczi út 16.

Telefon: 312-2650

A kiadásért felel:

a Medicina Könyvkiadó Zrt. igazgatója

Borítótér: Fuchs Tamás, SerWise Stúdió

Nyomdai munkálatok:

Pauker Nyomdaipari Kft., Budapest

Megrendelhető és előfizethető

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.-nél.

Éves előfizetési díj 6000 Ft + áfa.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági díja

tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta.

A lapot az előfizetés beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archivum © 2016

Minden jog fenntartva.

A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti

írásos és képi anyag közlési joga

a Magyar Belgyógyász Társaságot illeti.

A megjelent anyagnak – vagy egy részének –

bármely formában való másolásához,

felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez

az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

Index: 25 532

ISSN 0133-5464

INTERNET <http://www.medicina-kiado.hu>

Dr. Halász Zita

Egyetemi diplomáját 1982-ben szerezte a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. 1982-től 1990-ig a Budai Gyermekkorház, 1991-től 2007-ig a Semmelweis Egyetem II. Gyermekklinikájának munkatársa volt, 2008-tól a Semmelweis Egyetem I. Gyermekklinika munkatársa, egyetemi docensi beosztásban. Gyermekgyógyász és endokrinológus szakorvos. Érdeklődési területe a gyermekendokrinológia, ezen belül a hypothalamus-hypophysis rendszer gyermekkori megbetegedései. A PhD fokozat megszerzéséhez tudományos munkáját a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján végezte, a veleszületett többszörös hypophysishormon-hiány genetikai okainak témakörében. Az újszülöttkori anyagcsere-betegségek szűrővizsgálatát végző központ munkatársaként ellátja a congenitalis hypothyreosis szűrés és gondozás orvosi feladatait is.

Dr. Hunyady László

1983-ban szerezte általános orvosi diplomáját, és 2004-ben nevezték ki egyetemi tanárnak. Több alkalommal vett részt hosszabb tanulmányúton a National Institutes of Health-ben (USA). A Semmelweis Egyetem Élettani Intézetének igazgatója, az Általános Orvostudományi Kar dékánja, a Magyar Tudományos Akadémia levelező tagja. Fő kutatási területe a G-felhérjéhez kapcsolt receptorok működésének vizsgálata.

Dr. Lakatos Péter

Az MTA doktora, a Semmelweis Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinikájának egyetemi tanára, belgyógyász, endokrinológus és izotópdiaosztikai szakorvos, a Klinikai Kutató és Izotópdiaosztikai Laboratórium vezetője. Munkacsoportja – többek között – a pajzsmirigydaganatok genetikai hátterét kutatja. Összesen 392 tudományos mű szerzője 480 fölötti impakt faktorial, 5000-nél több idézettséggel és 28-as Hirsch-indexszel.

Dr. Nemes Orsolya

A Pécsi Orvostudományi Egyetem Általános Orvosi Karán szerzett diplomát 1999-ben. Azóta a PTE I. Sz. Belgyógyászati Klinikán dolgozik, jelenleg egyetemi tanársegédként. 2004-ben belgyógyászatból, 2007-ben endokrinológiából szakvizsgázott. 2009 óta levelező PhD képzésben vesz részt. Fő érdeklődési területe a hypophysisdaganatok és az ezekhez társuló hormontermelési zavarok patofiziológiája és klinikuma.

Dr. Patócs Attila

1998-ban szerzett általános orvosi diplomát a Semmelweis Egyetemen. Munkája kezdetétől a Semmelweis Egyetem II. számú Belgyógyászati Klinikán dolgozik, jelenleg az Endokrin Genetika Laboratórium vezetője. Orvos-biológiai mérnök végzettsége mellett orvosi laboratóriumi diagnosztikai és molekuláris laboratóriumi diagnosztikai szakvizsgával rendelkezik. PhD fokozatát 2005-ben szerezte a mellékvese-daganatok genetikai eltéréseinek vizsgálatából. 2013-tól a Magyar Tudományos Akadémia és a Semmelweis Egyetem „Lendület” Örökletes Endokrin Daganatok kutatócsoport vezetője.

Dr. Péter Ferenc

1957-től a Debreceni Orvostudományi Egyetemen dolgozott; 1973-ban gyermekklinikai adjunktusként, kandidátusi fokozattal lett a Budai Gyermekkorház osztályvezető főorvosa. 1976–96 között itt intézményvezető, 1996-tól 2003-ig orvos igazgató. Gyermekgyógyász (1962), laboratóriumi (1968) és endokrinológus (1984) szakorvos. 2003 óta tanácsadó és az endokrin profilt irányítja. Docensi (1975), majd egyetemi tanári (1986) címet kapott; az orvostudomány doktora (1987) és habilitált (1994). Több évtizede különböző funkciókat lát el hazai (MGYT, MEAT, MTA Endokrinológiai Bizottság, Gyermekendokrinológiai Szekció, Pajzsmirigy Szekció stb.) és nemzetközi (Eur. Soc. f. Paediatr. Endocrinol. – elnök 1982/83 –, Middle Eur. Workshop on Paediatr. Endocrinol. stb.) szakmai szervezetekben, folyóirat-szerkesztőségekben. Fő érdeklődési területe az endokrinológia; legtöbb dolgozata, szerkesztett könyvei is e témakörből valók.

Dr. Salamonné Dr. Toldy Erzsébet

1978-ban fejezte be egyetemi tanulmányait a Szegedi Orvostudományi Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán. Egyetemi doktori disszertációját 1990-ben, PhD disszertációját 2004-ben Budapesten a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Doktori Iskolájánál védte meg. Közben három szakvizsgát szerzett. 2010-ben habilitált a Pécsi Tudomány Egyetem ETK Doktori Iskolájánál. Oktatói funkciót a PTE ETK Diagnosztikai Intézeténél 1994-től lát el, a szakorvos-továbbképzéseken is évtizedek óta aktívan részt vállal. 2014-ben egyetemi tanári kinevezést kapott. Az oktatáson kívül Szombathelyen a Markusovszky Lajos Egyetemi Oktató Kórház Központi Laboratóriuma Immunoassay és RIA részlegének vezetőjeként dolgozik 1989 óta. Kutatási, tudományos munkásságát főként a laboratóriumi diagnosztikai szakterületen végzi és végezte. Több PhD témát vezetett és vezet. Jelenlegi kutatási területe főként az endokrin rendszer és az immunrendszer laboratóriumi diagnosztikájára, különös tekintettel az immunanalitikai módszerek preanalitikai tényezőire terjed ki. Kutatásának legfőbb célja, hogy az in vivo és in vitro preanalitikai körülményekből adódó hibák felfedezésével növelje a laboratóriumi lelet értékét, és ezzel javítsa a diagnosztikus pontosságot. Tudományos munkásságát több mint 270 publikáció fémjelzi, közel 40 impakt faktorial és több mint 150 független citációval.



50 éves a Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság

ÜNNEPI KÖSZÖNTŐ

A Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság (MEAT) 2016-ban ünnepi megalapításának 50. évfordulóját. Társaságunk hagyományosan kétevente megrendezésre kerülő kongresszusainak sorában a 2016-os szegedi lesz a huszonhatodik. Az 50. évforduló köszöntésének jegyében született meg a Magyar Belorvosi Archívumnak ez a száma, melyet a Tisztelt Olvasó a kezében tart. Ebben a számban a hazai endokrinológia csaknem valamennyi műhelye bemutatkozik, folyóiratcikk vagy a kongresszusi összefoglaló formájában.

A Magyar Belorvosi Archívum 2016-os endokrinológiai számának első kézirata Társaságunk megalapításának és működése első éveinek eredeti dokumentumaira alapozódik. Egészen a közelmúltig úgy hittük, hogy a MEAT ezen irattári dokumentumai elvesztek. Szerencsére ez nem így történt. A közelmúltban megtalált írásos dokumentumok ma már nemcsak hazai tudománytörténeti, hanem egyben kortörténeti értékű dokumentumok, amelyekből nagyszerű válogatást készített Péter Ferenc professzor. Péter professzor már Társaságunk első vezetőségének is tagja volt, múltunk máig friss emlékezetű szem- és fültanúja.

A MEAT lelkes tagságának és az állandóan megújuló vezetőség szellemiségének köszönhetően, mind az experimentális, mind a klinikai endokrinológia területén, megalakulása óta a hazai orvostudomány fejlődésének egyik húzóágazata. Az évtizedek során a Társaság életében egyre hangsúlyosabbá vált a klinikai endokrinológia, amit nemcsak kongresszusaink, hanem

az éves rendszerességgel megrendezésre kerülő színvonalas posztgraduális továbbképző tanfolyamaink is jól tükröznek. Társaságunk továbbra is kíváncsúnak tartja, hogy az elméleti endokrinológiai műhelyek és a klinikai kutatások közötti szoros kapcsolat változatlanul megjelenjen nemcsak kongresszusainkon, hanem a tudományos publikációkban is. Ennek fontos bizonyítékként értékeljük, hogy a hazai neuroendokrinológusok 2016-ban kongresszusunkhoz csatlakozóan szintén Szegeden tartják tudományos rendezvényüket.

A MEAT büszke arra, hogy tagtársaink egyre többször vállalnak szerepet az európai és a tengerentúli endokrinológiai társaságok munkájában. Tagtársaink a nagy nemzetközi kongresszusok mellett rendszeres előadói az egyre színvonalasabb európai posztgraduális továbbképzéseknek. A köszöntő írásakor még formálódó gazdag kongresszusi program is bizonyítja, és a meghívásunkat elfogadó nemzetközi tekintélyek hosszú sora is igazolja, hogy a hazai endokrinológiát változatlanul elismeri a nagyvilág. Társaságunk vezetőségének a jövőben is kiemelt célja lesz a nemzetközi kapcsolatok erősítése, nem utolsósorban annak érdekében, hogy a hazai endokrinológiai kutatások eredményeit még jobban megismerhesse Európa és a nagyvilág.

Prof. Dr. Tóth Miklós
főtitkár

Prof. Dr. Nagy V. Endre
elnök

A MEAT MEGALKULÁSÁRÓL ÉS KEZDETI TEVÉKENYSÉGÉRŐL – IRATTÁRI DOKUMENTUMOK ALAPJÁN

Dr. Péter Ferenc

Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak, Budapest

A közelmúltban a „Fejezetek a magyar endokrinológia történetéből” c. értékes kézikönyvben a Társaság „ős-történetének” leírása személyes visszaemlékezések, levelezések, eltett nyomtatványok felhasználásával készült.² E közleménynek az alapját a Társaság megalakulása óta irattárszerűen eltett dokumentumok képezik. Az itt olvashatók a szereplők és az események vonatkozásában egyaránt eltérnek a hivatkozott könyvben „az adatok esetleges pontatlanságát, szubjektivitását” felvállaló fejezet első oldalain (392–395) írottaktól, ugyanakkor a megalakulás körülményeinek léggörét tekintve megerősítik azokat.

A Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság irattárában található legrégebbi dokumentumok dátum nélküliek, illetve 1966. őszi keltezésűek. Ezek egy-egy részlete közvetve vagy direkt módon utal a megalakulás előzményeire.

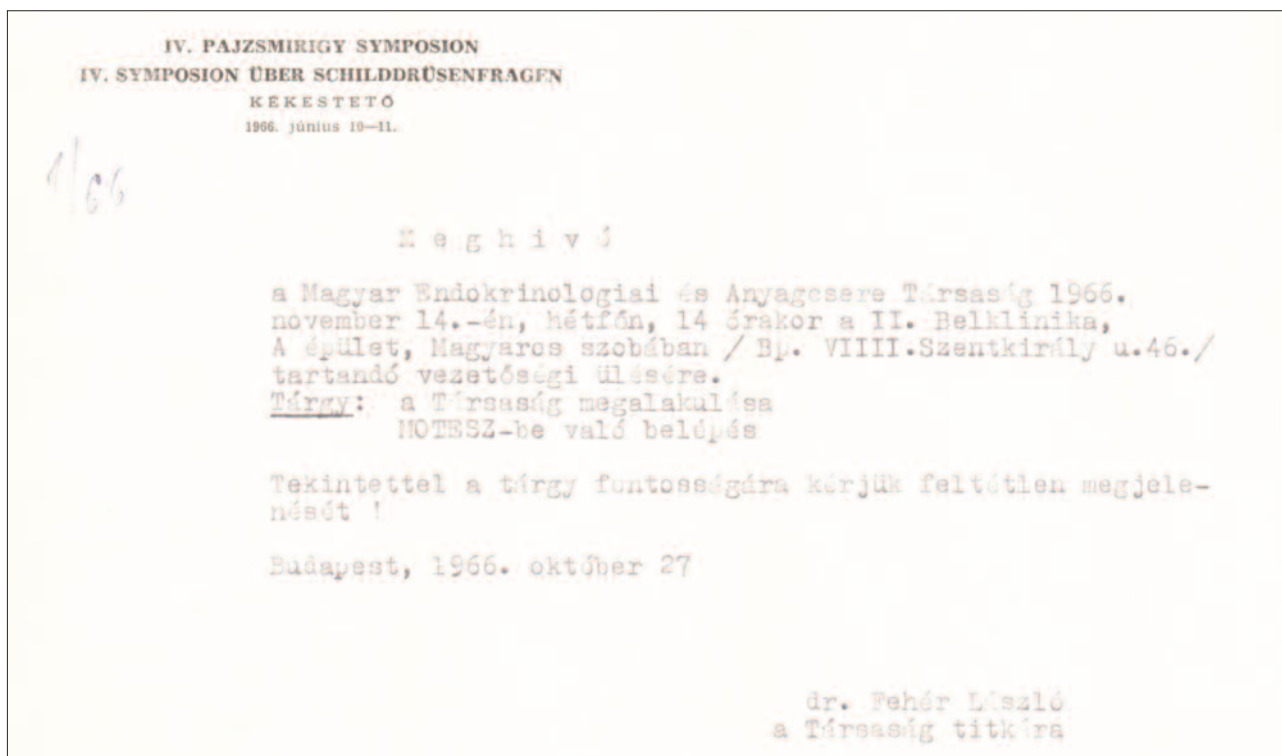
Az első meghívót a „IV. PAJZSMIRIGY SYMPO-

SION” fejlécű levélpapírra írták (1966. okt. 27.), s igencsak „előrelátóan” „a Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság” vezetőségét hívja november 14-ére a budapesti II. Belklinika „Magyaros” szobájába „a Társaság megalakulása” és „a MOTESZ-be való belépés” tárgysorozattal (1. dokumentum). A Társaság azonban ekkor még valójában nem létezett!

A következő irat ugyancsak meghívó (1966. nov. 24.). Ez december 5-ére a II. Belklinika tantermébe, a leendő társaság „vezetőségválasztó közgyűlésére” vonatkozik a „mb. elnök” és „mb. főtitkár” aláírásával (2. dokumentum).

A harmadik ennek a közgyűlésnek a jegyzőkönyve, amit Holló István jegyzett; első mondata alapján – „... a Magyar Endokrinológiai Társaság alakuló és vezetőségválasztó közgyűléséről...” – egyértelmű, hogy a Társaság 1966. december 5-én jött létre.

Julesz professzor megnyitójában ismertette az „Eü



1. dokumentum. Meghívó a MEAT megalakulását előkészítő összejövetelre

M E G H Í V Ó

a Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság 1966. december hó 5.-én /hétfőn/ d.u. 3 órakor /határozatképtelenség esetén d.u. 4 órakor /tartandó

vezetőségválasztó közgyűlésére.

Az ülés helye: a Budapesti Orvostudományi Egyetem II.sz. Belklinika tanterme /Budapest, VIII., Szentkirályi u. 46./

Budapest, 1966. november 24.

Dr.Fehér László
mb. főtítká

Dr.Juliusz Miklós
mb. elnök

2. dokumentum. Meghívó a Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság vezetőségválasztó közgyűlésére (1966)

Miniszter leiratát, amely engedélyezi önálló Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság alakulását.” A továbbiakban „javasolta, hogy bár Diabetes Sectio alakulását is tervezik, a Társaság neve legyen *Magyar Endokrinológiai Társaság*” az előd szervezet („Endokrinológiai Sectio”) nevére utalva. „Ezzel a diabetológusok illetve Magyar professzor is egyetértett.” A jelenlévők az ismertetett alapszabályt ilyen értelmű módosítással egyhangúan elfogadták. A közgyűlés „Jelölő és Szavazatszedő Bizottságot” választott: elnök Földes János dr., tagok Less Etelka dr. és Szarvas Ferenc dr. Az általuk összeállított jelöltlistából bárki kihúzható és más névvel behelyettesíthető volt. „Ezután megtörtént a titkos szavazás ... és a megválasztott vezetőség az elnökség megválasztása céljából különvonult.” Végül a Társaság első elnöksége és vezetősége névsorát ismerteték (3. dokumentum).

Fehér főtítká két nappal később keltezett levelében arról tájékoztatta Juliusz elnököt, hogy a MOTESZ-nek történt referálásakor az elnök és főtítkárhelyettes egybehangzóan kifogásolták a közgyűlés által jóváhagyott névváltoztatást: „ez nem szabályos, mivel az Eü. Minisztérium mást hagyott jóvá és a MOTESZ nem fog a név megváltoztatásába beleegyezni.” Két további levélmásolatból megtudható, hogy a MEAT létrejötté előtti MOTESZ vezetőségi ülésen Magyar professzor már felvetette a MET megnevezést. Ezt akkor nem kifogásolták. Ezért javasolta Juliusz professzor a módosítást. A MOTESZ ezen bizonytalankodását talán menti, hogy szintén 1966-ban hozták létre. Állásfoglalásuk miatt az elnök és a főtítká megígérte az engedé-

lyezett elnevezéshez történő visszatérést. Így lett a Társaság neve MEAT.

Ezt követően (1966. dec. 30.) a MOTESZ kéri a Társaság világnyelvekre fordított elnevezését. Egy későbbi átiratból kitérünk (1967. nov. 3.), hogy „az Akadémia és az Akadémiai Kiadó lektorátusai” szerint a „Hungarian Society for Endocrinology and Metabolism” helyett az „of Endocrinology ...” fordulatot tartják „nyelvtanilag” helyesnek. A szerző megjegyzése: a különböző brit endokrinológiai szervezetek neveiben ma sem ritka a „for” változat!

Található az irattárban egy 1967. ápr. 27-i vezetőségi ülésre szóló meghívó, valamint 1967. jún. 15-i dátummal a MEAT-nak, „mint a MOTESZ tagjának” alapszabályát tudomásul vevő egészségügyi miniszteri deklaráció (4. dokumentum).

A Társaság 1967-es pécsi kongresszusán szept. 1-jén elhangzott főtítkári beszámoló ezekkel a szavakkal kezdődött: „Az *Endokrinológiai Sectio* jogutódja, az 1966. december 5-én alakult Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság ...” Az Endokrinológiai Sectióról a MOTESZ Titkárságnak írt jelentésből (1967. jan. 23) megtudható, hogy 1962-ben jött létre az Eü. Szakszervezet Belgyógyász Szakcsoportján belül; vezetőségének egyetlen nem belgyógyász endokrinológus tagja volt: Flerkó Béla pécsi anatómus, neuroendokrinológus professzor. Az *Endokrinológiai Sectio* aktív működése (szegedi és debreceni kongresszusok) teszi érthetővé, hogy a MEAT létrejötté utáni első, pécsi kongresszust (1967) a sorrendben már a III.-nak tekintették. Ugyanígy a MEAT égisze alatt megtartott

3. dokumentum. A MEAT első elnöksége és vezetősége (1966-69)

Elnökség:

Elnök:

Dr. Julesz Miklós I. Belklinika, Szeged

Elnökhelyettesek:

Dr. Flerkó Béla Anatómiai Int., Pécs és

Dr. Góth Endre János Kórház, Bp.

Főtitkár:

Dr. Fehér László II. Belklinika, Bp.

Tudományos titkár:

Dr. Kovács Kálmán* I. Belklinika, Szeged

Pénztáros:

Dr. Káldor Antal II. Belklinika, Bp.

Ellenőr:

Dr. Hankiss János I. Belklinika, Debrecen

Jegyző:

Dr. Holló István I. Belklinika, Bp.

Vezetőség:

Dr. Árvay Sándor Női Klinika, Debrecen

Dr. Stark Ervin KOKI, Bp.

Dr. Endrőczy Elemér Élettani Int., Pécs

Dr. Szántó László ORFI, Bp.

Dr. Koref Oszkár I. Belklinika, Bp.

Póttagok:

Dr. Lajos László Női Klinika, Pécs

Dr. Fazekas Árpád Biokémiai Int., Szeged

Dr. Lissák Kálmán Élettani Int., Pécs

Dr. Kurcz Mihály OKI, Biológia, Bp.

Dr. Magyar Imre I. Belklinika, Bp.

Dr. Péter Ferenc Gyermekklinika, Debrecen

Dr. Mödlinger Gusztáv ELTE Állattani Int., Bp.

Dr. Szilágyi Géza OTKI, Bp.

*Dőlt betű = akik élnek

Pajzsmirigy Symposium (1968) az V. volt a kékestetői rendezvények sorában.

Ebből az időből származhat (dátum nélkül) egy „ENDOKRINOLÓGIAI SECTIO VEZETŐSÉGE”



4. dokumentum. A MEAT-nak, „mint a MOTESZ tagjának” alapszabályát tudomásul vevő egészségügyi miniszteri deklaráció

Megalakult a Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság. Szívesen fogad tagjai közé mindenkit, aki az endokrinológia és az anyagcsere problémái iránt érdeklődik. Belépési nyilatkozat a főtitkártól kérhető /dr.Fehér László, Budapest, II.sz. Belklinika, VIII. Szentkirály u.46./.. Tagdíj: a MOTESZ előírása alapján évi 60.-, illetve 20 Ft. A Társaság rendezvényein előadást csak tagok tarthatnak. Előadás bejelenthető - cím és rövid összefoglalás kíséretében - a tudományos titkárnak /dr.Kovács Kálmán, Szeged, I.sz.Belklinika/.

5. dokumentum. Első „tagtoborzó” szöveg

fejlécű levélben az első „tagtoborzó” szöveg (5. dokumentum).

A felhívás eredményesnek bizonyult: a Társaság induláskori 166 fős tagsága jó félév alatt – a kongresszuson elhangzott beszámoló szerint – 191-re emelkedett. A Főtitkár azt is ismertette, hogy a diabetológusok az Alapszabály adta lehetőséggel élve 1967 márciusában *Diabetes Sectiót* hoztak létre Magyar professzor elnöklétével. Ezután tudományos üléseiket is külön szervezik. Önállósodási törekvésük a következő években továbbfejlődött, és 1970. június 11-én a *Magyar Diabetes Társaság* megalakulásával fejeződött be. Ennek tudomásulvételét – a MEAT *Diabetes Sectiójának* egyidejű megszűnésével együtt – Julesz professzor még júniusban deklarálta.¹ A MEAT akkori aktivitását a *havonkénti rendszerességgel megtartott tudományos ülések jellemzik* (40–60 fős részvétel alkalmanként). A beszámolóból kitűnik, hogy a két nagyobb létszámú rendezvényt illetően „a MOTESZ Vezetőség – a MEAT Elnökségének véleménye alapján – úgy döntött, hogy a *kékestetői szimpóziumokat* másodévenként a *vándorgyűlésekkel* váltakozva tartja meg,” továbbá az 1968-as Pajzsmirigy Symposiumot nemzetközi részvétellel lehet megrendezni (elnök: Szántó László), és az 1969-es vándorgyűlésre Budapesten kerül sor (elnök: Góth Endre).

A főtitkári beszámolóban az akkori légkört jellemző mondatok is találhatók: „Az új gazdasági mechanizmus lényegéből következik, hogy... pozitív, élénk, haladó jellegű tudományos aktivitás, ... önálló és szilárd anyagi bázis” az elvárás. „Világosan tudomásunkra hozták, hogy a Társaság csak úgy működhet, ha mindkét feltételt biztosítani tudja.” Így a szakmai programok után a beszámoló a pénzügyi stabilitás *megteremtéséért* kifejtett erőfeszítésekről adott számot. A jelentéktlenebb forrás a *tagdíjakból* származik („aki 2

évig nem fizeti, tagsága automatikusan megszűnik”), a fő bázist a „pártoló tagok” (értsd: *gyógyszeripar*) *támogatása* biztosítja. Idecsatlakozó bejelentés: a néhány hónapja választott pénztáros „személyi indokok alapján lemondott” és „az Elnökség dr. Szilágyi Géza adjunktust, a vezetőség póttagját javasolja a pénztárosi funkció ellátására.”

A pécsi kongresszuson elhangzottak egy része („Symposium on reproduction”) angol nyelven megjelent Lissák Kálmán szerkesztésében, az Akadémiai Kiadó gondozásában.

1967. okt. 19-i vezetőségi ülésén a Társaság tiszteleti taggá választási lehetőségeiről tárgyaltak, amit később pontosítottak. Eldöntötték az V. Pajzsmirigy Szimpózium fő témáit, és felmérték a Nemzetközi Társaság mexikói rendezvénye iránti érdeklődést.

A MOTESZ szakképesítésre vonatkozó átiratával (1968. márc. 1.) kapcsolatos levelezés szerepel ezt követően. A Társaság javaslatának lényege, hogy legyen endokrinológiai szakképesítés, de csak ráépített szakágként. Nyolc évvel később (1974. júl.) a MOTESZ megismételte a szakképzéssel kapcsolatos kérdéseket 9 oldalas „Írányelv” megküldése kíséretében. A Társaság újra a korábbiakat válaszolta, de ezúttal a megvalósulás eredményével.

A következő vezetőségi ülés (1968. szept. 10.) jegyzőkönyve szerint a MEAT elsőik között *Selye Jánost* (Montreal), majd *HL Sheehant* (Liverpool) és a jövőtétét későbbre halasztó moszkvai *NA Judajev* helyett *W Kaisert* (Halle/S) fogadta *tiszteleti taggá* (neveik a MEAT történetéről szóló könyvben megadott hosszú névsorból hiányoznak). A következő évi budapesti kongresszus programtervéről folytatott vita eredményeként a kijelölt témák és referensek: hypothalamicus hormonok (Mess Béla), szintetikus ACTH (Kovács

Kálmán „és egy vegyész”), növekedési hormon (Péter Ferenc), luteotrop hormon (Kurcz Mihály) és lipolitikus faktor (Góth Endre, a kongresszust szervező elnök). A döntés szerint csak a főtémákhoz csatlakozó előadások jelenthetők be.

1968. évi közgyűlésen (1968. dec. 12.): a *MEAT felvételt nyert az International Society of Endocrinologyba*, és képviseltette magát Mexikóban a Nemzetközi Endokrinológiai Kongresszuson (ICE) (1968. jún.). A taglétszám 205; hét tudományos ülés és az V. Pajzsmirigy Symposion került megrendezésre. A pénzügyi mérleg pozitív.

Vezetőségi ülés (1969. szept. 23.): a MOTESZ javaslatára a budapesti kongresszuson már négy évre kell új vezetőséget választani, és ajánlott a jelenlegi vezetőség kb. 30%-ban történő cserélése. Holló István nehezményezi, hogy a vezetőségi határozattól eltérően a tudományos programba bekerültek a főtémákhoz nem csatlakozó előadások; majd élénk vita volt az új vezetőség összetételéről.

Vezetőségválasztó Endokrinológiai Kongresszus (Budapest, 1969. szept. 29–okt. 1.). Az igen jól sikerült rendezvényen elhangzott előadások „Polypeptide Hormones” címmel Góth Endre és Fövényi József szerkesztésében, az Akadémiai Kiadó gondozásában jelentek meg 1971-ben. A közgyűlésen (szept. 29.) megtörtént az új vezetőség választása (6. dokumentum).

1970. máj. 14-i rendkívüli közgyűlés egyetlen programja NA Judajev (moszkvai Endokrinológiai In-

tézet) angol nyelvű előadása volt tiszteleti taggá választása alkalmából.

Az 1970. szept. 24-i vezetőségi ülés főtémája az V., szegedi vándorgyűlés előkészítése. A házigazdák javaslatára a szteroidhormonok kaptak elsőbbséget. Referensek: Julesz M. (androgének), Flerkó Béla (morfológiai alapok), Szontágh Ferenc (ösztrogének), Gláz Edit (aldoszteron), Faredin Imre (szteroidok biokémiája). A harmadik nap – az előző kongresszustól eltérően – a szabadon választott témájú előadásoké lehet. A VI. Pajzsmirigy Symposion jól sikerült, de a kékestetői rendezés fokozódó nehézségei miatt a folytatás lehetőségét csehszlovák együttműködésben keresik. Szántó László dr. „a hazai golyva-helyzetrel kapcsolatban kifejti aggályait”, majd a European Thyroid Association (ETA) vezetőségére hivatkozva Földes János, Mess Béla, Péter Ferenc, Reviczky A. és Szántó László ETA tagságát jelzi (ez 1974-ben perfektuálódott).

Az V. kongresszuson (Szeged, 1971. szept. 2–4.) tartott közgyűlési beszámolóiból: taglétszám 210 felett tetőzött az új tagok és a lemorzsolódás egyensúlyával; az anyagi helyzet kiegyensúlyozott. A tudományos ülések gyakorisága csökkent (az utolsó évben három volt), az ankétszerű forma tűnt a legkedveltebbnek. A VII. Pajzsmirigy Symposion (Esztergom, 1972. jún.) előkészületei a csehszlovák testvérszervezettel közösen folynak; a VI. Endokrin kongresszust ismét Pécs vállalja 1973-ban.

Vezetőségi ülés (1971. nov. 25.): az Elnök betegsége miatt nem tudott megjelenni. A washingtoni nem-

6. dokumentum. A MEAT második elnöksége és vezetősége (1969–73)

Elnökség:

Elnök:

Elnökhelyettesek:

Főtítkár:

Pénztáros:

Ellenőr:

Jegyző:

Vezetőség:

Dr. Endrőczy Elemér Élettani Int., Pécs

Dr. Fekete György Kőbányai Gyógyszerárugyár

Dr. Hankiss János I. Belklinika, Debrecen

Dr. Holló István I. Belklinika, Bp.

Dr. Kemény Armand Állatorvostud. Egyetem

Dr. Koref Oszkár I. Belklinika, Bp.

Dr. Lajos László Női Klinika, Pécs

Dr. Lissák Kálmán Élettani Int., Pécs

Dr. Magyar Imre I. Belklinika, Bp.

Dr. Julesz Miklós I. Belklinika, Szeged

Dr. Flerkó Béla Anatómiai Int., Pécs és

Dr. Góth Endre János Kórház, Bp.

Dr. Fehér László Péterfy S. u.-i Kórház, Bp.

Dr. Szilágyi Géza* OTKI, Bp.

Dr. Mess Béla Anatómiai Int., Pécs I.

Dr. Péter Ferenc Gyermekklinika, Debrecen

Dr. Mosonyi László OTKI, Bp.

Dr. Mödinger Gusztáv ELTE Állattani Int., Bp.

Dr. Stark Ervin KOKI, Bp.

Dr. Szántó László ORFI, Bp.

Póttagok:

Dr. Kurcz Mihály OKI, Biológia, Bp.

Dr. Faredin Imre I. Belklinika, Szeged

Dr. Less Etelka Bp.

Dr. Gergely Judit Gyógyszertani Int., Debrecen

*Dőlt betű = akik élnek

zetközi kongresszusra (1972) 5 fő számára kellene támogatást találni. A VII. Pajzsmirigy Symposium szakmai programjának kialakítása magyar részről Szántó László, Policzer M., Földes János és Péter Ferenc közreműködésével folyik.

Levelekből derül ki, hogy 1972. febr. 11-én vezetőségi ülés volt, ismét a beteg Julesz professzor távollétében. Az ICE-kiküldetés fedezetét nem sikerült összegyűjteni, így főleg a rendezők által meghívott előadók vehettek részt a washingtoni nemzetközi kongresszuson.

Vezetőségi ülés (1972. ápr. 26): az Elnök távollétében Lajos professzor ismerteti a következő, pécsi kongresszus tervezett programját. 1. Anya-placenta-magzat hormonális kölcsönhatásai; 2. epithalamo-epiphysealis rendszer szerepe a gonadotrop regulációban és kerekasztal-megbeszélés keretében a Stein–Leventhal-szindróma.

Elnökünk, Julesz Miklós professzor tartós betegeskedés után 1972. október 18-án elhunyt. Szegedi temetésén a Társaság vezetőségének számos tagja jelen volt.

Vezetőségi ülés (1973. márc. 21.): az alelnökök megindokolt hiányzásával, de a rendes és póttagok jelenlétében a Főtitkár vezeti az ülést. Lajos professzor beszámol a VI. MEAT kongresszus (Pécs, 1973. aug. 23–25.) előkészületeiről. Az 1. főtéma referense Diczfalussy E (Stockholm), koreferensek: Lajos L, Gáti I. és Lampé L. A 2. téma címe kissé változott: „A központi idegrendszer szerepe a hormonsecretioban”. Referens: Beck JC (Montreal), koreferensek: Mess B., Telegdy

Gy., Vértés M. és Tényi I. A kerekasztal-beszélgetés moderátora Győry Gy., résztvevői: Csaba I., Fehér L., Sas M. és Szilágyi G. A Főtitkár jelzi, hogy a Tátrába tervezett csehszlovák-magyar közös Pajzsmirigy Symposium elmaradhat határzár (száj- és körömfájás járvány) miatt. Faredin Imre szervező szerint a szegedi nemzetközi részvételű egynapos ankét („Modern aspects in androgen action and metabolism”) előkészítése előrehaladott állapotban van. A Társaság pénzügyi helyzete megerősítésre szorul (tagdíjak?), és szervezetten fiatalítani kell a Társaságot a teamvezetők bevonásával.

Vezetőségválasztó közgyűlés (Pécs, 1973. aug. 25.). Két magyar tiszteleti tag választása: Koref Oszkár és Mödlinger Gusztáv. Taglétszám: 230 fő. 1972. február 4-én Pozsonyban megállapodás jött létre a Csehszlovák Endokrin Társasággal. Tervezett közös rendezvények: Pajzsmirigy Szimpóziumok, 1972., Esztergom (megtörtént), 1973. szept. 27–28., Tátra, Növekedési hormon Szimpózium, Esztergom, 1974. Az NDK endokrinológusaival is van érvényes megállapodás (1972. máj. 4. óta), de velük a tényleges együttműködés nem olyan egyszerű. Folynak tárgyalások a Lengyel Endokrin Társasággal is. Végül a Főtitkár bejelenti, hogy a VII. Endokrinológiai Kongresszus megszervezését Debrecen vállalta (rendező elnök: Lampé László).

A közgyűlést levezető elnök, Flerkó professzor vitaindító felszólalásában a MEAT kongresszusok szervezetének átalakítását javasolja a referátumok számá-

7. dokumentum. A MEAT harmadik elnöksége és vezetősége (1974–77)

Elnökség:

Elnök:

Elnökhelyettesek:

Főtitkár:

Pénztáros:

Jegyző:

Ellenőr:

Vezetőség:

Dr. Endrőczy Elemér Élettani Int., Pécs

Dr. Fekete György Kőbányai Gyógyszerárugyár

Dr. Halász Béla Anatómiai Int.

Dr. Hankiss János I. Belklinika, Debrecen

Dr. Holló István I. Belklinika, Bp.

Dr. Kemény Armand Állatorvostud. Egyetem

Dr. Lampé László Női Klinika, Debrecen

Dr. Lissák Kálmán Élettani Int., Pécs

Dr. Mess Béla Anatómiai Int. Pécs

Dr. Flerkó Béla Anatómiai Int., Pécs

Dr. Góth Endre János Kórház, Bp. és

Dr. Lajos László Női Klinika, Pécs

Dr. Fehér László Péterfy S. u.-i Kórház, Bp.

Dr. Szilágyi Géza* OTKI, Bp.

Dr. Péter Ferenc Gyermekklinika, Debrecen

Dr. László Ferenc Szeged I. Belklinika

Dr. Mosonyi László OTKI, Bp.

Dr. Stark Ervin KOKI, Bp.

Dr. Szántó László ORFI, Bp.

Dr. Szontágh Ferenc Női Klinika, Szeged

Póttagok

Dr. Faredin Imre I. Belklinika, Szeged

Dr. Illei György Nőgyógy. oszt. Szombathely

Dr. Leövey András I. Belklinika, Debrecen

Nagy Iván Labor, Heim Pál Gyermekkórház

* Dőlt betű = akik élnek

nak jelentős csökkentésével a „szabad előadások” javára, valamint a vitára hagyott idő növelésével. Az élénk vitát érzékelteti a hozzászólók névsora: Mosonyi L., Kecskés L., Spät A., Lajos L., Góth E. Flerkó professzor javaslatát a közgyűlés elfogadja. A pécsi kongresszuson a jelenlévők négy évre megújították a vezetőséget is (7. dokumentum).

A fentiekben irattári dokumentumok alapján készült összefoglalással talán sikerült valóságghú képet adni a Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság első éveinek (1966–73) történéseiről; az akkori gondolatok és gyakorlat egyes részletei ma sem tanulság nélküliek.

Irodalom

1. **Békefi D:** A Magyar Diabetes Társaság története. In: Dr. Winkler G, Dr. Jermendy Gy (szerk.): A magyar diabetológia története. Tudomány Kiadó, Budapest, 2008; 101-231.
2. **Gerendai I, Mess B:** A Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság története. In: Rácz K, Tóth M (szerk.): Fejezetek a magyar endokrinológia történetéből. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2012; 391-404.

Levelezési cím: Dr. Péter Ferenc
Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórháza és Észak-budai Egyesített Kórházai
1023 Budapest, Bolyai u. 9–11.
e-mail: ferenc.dr.peter@gmail.com

A V2 VASOPRESSZINRECEPTOR BETEGSÉGET OKOZÓ MUTÁCIÓI

Dr. Hunyady László, Dr. Erdélyi László Sándor, Dr. Balla András

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Élettani Intézet, Budapest;
MTA-SE Molekuláris Élettani Kutatócsoport, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A G-fehérjéhez kapcsolt receptorok (GFKR) alkotják a sejtmembrán-receptorok legnagyobb csoportját. Körülbelül 30 olyan öröklődő betegség létezik, amelynek hátterében különböző GFKR-ek mutációi állnak. A szervezet vízhomeosztázisának fenntartásában kulcsszerepet játszik a vese koncentráló és hígító működése, amelyet az arginin-vasopresszin rendszer szabályoz a 2-es típusú vasopresszinreceptoron (V2R) keresztül. A V2R funkcióvesztő mutációja nephrogen diabetes insipidus (NDI) betegséghez vezet, amelyre jellemző a polyuria és a polydipsia. A funkcióvesztő mutációk több, egymástól eltérő mechanizmussal károsíthatják a V2R működését a sejtekben. A nephrogen kóros antidiuresis szindróma (NSIAD) egy közelmúltban feltárt betegség, melyet a V2R funkciónyerő mutációja okoz. Az NSIAD hyponatraemiát okoz, amely csecsemőkben és kisgyermekekben görcsállapotok kialakulásához vezet. Kimutatták, hogy az általuk vizsgált NDI-os beteg N321K mutációt hordoz a V2R-ben. A mutáns receptor kijut a sejtek plazmamembránjára, és fiziológiás hormonstimulusra a vad típushoz hasonló hatékonyságot mutat, de jelentős hatásereőség-csökkenés jellemző rá. Bebizonyították, hogy a mutáns receptor csökkent G-fehérje-kötési képessége áll a funkcióvesztés mögött. Karakterizáltak egy új, NSIAD betegséget okozó V2R-mutációt (I130N-V2R). A mutáció a receptor fokozott jelátvitelét (másodlagos hírvívő) okozza a sejtekben, de a receptor aktivitása tolvaptannal gátolhatóan adódott. Eredményeik alapján az NSIAD komplikációk esetén tolvaptan adása segíthet a mutációt hordozó betegeknek.

Kulcsszavak: 2-es típusú vasopresszinreceptor (V2R), biolumineszcencia energiatranszfer (BRET), diabetes insipidus, G-fehérje-kapcsolt receptor (GFKR), jelátvitel

Hunyady L, Erdélyi LS, Balla A: DISEASE CAUSING MUTATIONS OF V2 VASOPRESSIN RECEPTOR

SUMMARY: Members of the G protein-coupled receptor (GPCR) superfamily are the largest group of cell membrane receptors. Mutations of GPCRs are responsible for numerous human diseases. The concentrating function of the kidney is important to maintain the water homeostasis of the body. It is regulated by the arginine-vasopressin system through the type 2 vasopressin receptor (V2R). Loss-of-function mutations of the type 2 vasopressin receptor (V2R) in kidney can lead to nephrogenic diabetes insipidus (NDI) which results several symptoms such as polyuria, polydipsia, and hyposthenuria. Various mechanisms may be responsible for the impaired receptor functions. Gain-of-function mutations of the V2R lead to nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis disease (NSIAD). This recently discovered syndrome may cause hyponatremia and especially in infants, convulsions. They identified a not characterized mutation in their NDI patient. They demonstrated that N321K-V2R mutant receptors are present in the plasma membrane of the cells. The mutant receptor showed decreased potency for vasopressin, most likely due to impaired G-protein coupling. They characterized a newly identified NSIAD causing gain-of-function mutation in the V2R. The I130N-V2R receptor conformation leads to selective G-protein activation and increased secondary messenger production in the cells. They demonstrated that the activity of the I130N-V2R can be blocked with tolvaptan which could be the treatment of the patients with this V2R mutation.

Keywords: bioluminescence resonance energy transfer (BRET), diabetes insipidus, G protein-coupled receptor (GPCR), signal transduction, type 2 vasopressin receptor (V2R)

Magy Belorv Arch 2016; 69: 69–75.

A G-fehérje-kapcsolt receptorok működése és szabályozása

A sejtmembránban található G-fehérje-kapcsolt receptorok (GFKR) alkotják az egyik legnagyobb fehérje-

családot az emberi genomban. Ezek a receptorok szerepet játszanak különböző hormonok, neurotranszmitterek sejtekre gyakorolt hatásának, illetve a látás, a szaglás és az ízézés közvetítésében.⁶ A GFKR-ek nemcsak az élettani hatások közvetítésében szerepelnek,

hanem fontos terápiás célpontok is, a használatban lévő gyógyszerek kb. 50–70%-a a receptorok működését befolyásolja, közvetve vagy közvetlenül.²⁰ A több száz különböző GFKR szerkezetének közös jellemzője, hogy hét transzmembrán doménnel rendelkeznek, amelyeket intra- és extracelluláris hurkok kapcsolnak össze, valamint változatos hosszúságú sejten kívül elhelyezkedő amino-terminális és sejten belüli karboxil-terminális szakasszal rendelkeznek.¹¹ A GFKR-ek a terminális régiók, valamint a hurkok hosszában és összetételében jelentősen különbözhetnek. A klasszikus receptorteória szerint a GFKR-ek működésük során bimodális kapcsolóként működnek, két alternatív konformációs állapotot, egy aktív és egy inaktív konformációt vehetnek fel: az agonista ligand a receptor aktív konformációját okozza, míg a receptor nyugalmi állapotában, vagy antagonistá ligand kötésének hatására inaktív konformációt vesz fel. Az inverz agonista az a ligand, amely nagyobb affinitással kötődik, és stabilizálja az inaktív konformációt. Az utóbbi évek eredményei arra utalnak, hogy a receptoroknak többféle aktív konformációja is lehet, illetve bizonyos receptorok bazális aktivitással (agonista nélkül is képesek aktív és inaktív konformációt felvenni) is rendelkezhetnek.¹⁵

A G-fehérje-aktiválódás az adott receptorra jellemző sejtválaszt hozza létre a különböző sejten belüli jelutak elindításával. A GFKR-ek működésének alapja a heterotrimer ($G\alpha$, illetve $G\beta\gamma$ alegységek) G-fehérjék aktiválása. Az agonistát kötött receptor a heterotrimer G-fehérje-alegységek disszociációját okozza, amelyek jelátviteli fehérjék és ionszoptornak működését szabályozhatják közvetlenül vagy másodlagos hírvivőkön keresztül. A GFKR-ek aktivációja során párhuzamos jelátviteli útvonalak is aktiválódnak, amely komplex sejtválaszt eredményez. Az elmúlt évek adatai alapján az is egyértelművé vált, hogy egy adott GFKR-nek nemcsak több aktív konformációja létezhet, hanem aktivációjakor többféle jelátviteli folyamat is létrejöhethet, melyet az egyes agonisták szelektíven befolyásolhatnak (ezt a jelenséget nevezzük jelátvitel-szelektív agonizmusnak). Az agonista kötés hatására bekövetkező konformációváltozás szükséges az intracelluláris jelátvitel elindításához. Nyugalmi állapotban a heterotrimer G-fehérjék három alegységből (α , β , γ) állnak, és agonista stimulációt követően a heterotrimer G-fehérje az aktivált receptorhoz kötődik, majd az α -alegység eltávolodik a receptortól. Az aktív receptor egymást követően több G-fehérjét aktiválhat, amely a sejten belüli jel erősítéséhez vezet. A különböző típusú GFKR-ek eltérő típusú heterotrimer G-fehérjék kötnek, amely alapjául szolgál a specifikus sejtválasznak. A szakirodalomban a $G\alpha$ alegység típusa alapján csoportosítják a receptorokat. Az első csoportba a G_{olf} és G_s fehérjéket aktiváló receptorok tartoznak, amelyek az adenilát-cikláz aktiválásán és az intracelluláris ciklikus adozin-monofoszfát- (cAMP-) szint emelésén keresztül fejtik ki hatásukat. A második csoportba a $G_{i/o}$ fehérjéket aktiváló receptorok tartoznak, amelyek az adenilát-cikláz gátlását, így a cAMP-szint csökkenését

eredményezik. A harmadik családba a $G_{q/11}$ -hez kapcsolt receptorok tartoznak, amelyek foszfolipáz C β -t (PLC β) aktiválnak, és intracelluláris kalciumjelet hoznak létre, míg a negyedik csoportba tartozó GFKR-ek a $G_{12/13}$ fehérjéket serkentve a Rho kis G-fehérjék szabályozásában vesznek részt. Fontos hangsúlyozni, hogy egy adott GFKR nemcsak egy típusú α -alegységet aktiválhat, egyes receptorok esetében szövet-, illetve sejt-specifikus lehet a létrehozott G-fehérje-aktiválódási mintázat. A GFKR-ek ligand hiányában mutatott aktivitását nevezzük bazális vagy konstitutív aktivitásnak.

Az agonista kötése következtében a G-fehérje-interakción kívül egyéb szabályozási mechanizmusok is aktiválódnak. A GFKR-ek az agonista stimulus hatására különféle kinázok által foszforilálódnak, amely elindítja a receptorok β -arresztin-kötését és deszenzitizációját (a GFKR szétkapcsolását a G-fehérjétől, ezért a jelátvitel megszűnik). A kötődött β -arresztin fehérjék vázfehérjeként elindítják azokat a folyamatokat, amelyek a receptor internalizációjához (a sejt belsejébe helyeződéséhez), és így a sejt felszíni receptorszám csökkentéséhez vezetnek. A sejt válaszkészsége (érzékenysége) az ismétlődő vagy hosszan tartó agonista stimulusra deszenzitizáció, illetve az internalizáció hatására csökken.²⁶ A β -arresztinnek a receptor deszenzitizációján és internalizációján kívül egyéb fontos szerepe is van, mivel G-fehérje-független jelátviteli utakat is kivált a sejtekben, pl. a sejtek génextpressziós mintázatának megváltoztatásán keresztül fontos élettani és kóreléttani következményekkel járhat.³³ Az elmúlt években nyilvánvalóvá vált, hogy a más-más receptor-konformációkhoz köthető, eltérő jelátviteli utak és receptorszabályozási útvonalak szelektív, útvonal-specifikus ligandok által befolyásolhatók. Lehetséges, például a receptorinternalizációt szelektíven, G-fehérje-aktiválás nélkül elindítani, így a receptor működését leállítani. Ennek ellenkezője is megvalósítható: szelektív ligand alkalmazásával internalizáció és deszenzitizáció nélkül G-fehérje-aktiválást létrehozni, így kisszámú sejt felszíni receptorral is nagy biológiai választ lehet elérni.

G-fehérje-kapcsolt receptorok mutációi és klinikai következményei

Körülbelül 30 olyan öröklődő betegséget ismerünk, amelyek háttérben különböző GFKR-ek mutációi állnak, kb. 600 funkcióvesztő és közel 100 funkciónyerő mutációt ismertünk meg. Funkcióvesztő mutáció esetén a receptornak az agonista által kiváltott vagy a bazális aktivitása csökken, illetve megszűnik, míg a funkciónyerő mutációk az alapaktivitással nem rendelkező receptort konstitutív aktivitással ruházzák fel, vagy a bazális aktivitást növelik. A mutációk hatására a receptor funkciójának elvesztése különböző okokból történhet: csökkenhet a receptor G-fehérje-aktiválásának a képessége; csökkenhet a receptor ligandkötésének affinitása; fokozódhat a receptor internalizációja, ezért a sejt felszínen levő receptorok száma csökken;

gátolt lehet a receptor helyes struktúrájának kialakulása, és ezért a fehérje az endoplazmatikus retikulumban (ER) reked, nem jut ki a sejtmembránra. Arra is fény derült, hogy egyes receptormutációk más módon befolyásolhatják az jelátviteli folyamatokat, tehát jelátvitel-szelektív mutációk is léteznek.²⁸ Ez új lehetőségeket teremt azoknak a betegségeknek a jobb megértésében és kezelésében, amelyeket e receptorok mutációi okoznak. Egyes nem peptid ligandok, például antagonisták (ún. farmakológiai chaperonok) használatával elérhető az is, hogy a mutáció következtében a sejt belsejében elhelyezkedő receptorokat a sejtfelszínre irányítsuk. Az ilyen típusú molekula elősegítheti az ER-ből való kijutást a sejtmembránra, de csökkentheti a receptor fokozott eltűnését is a sejtmembránról, így elősegítve a receptor normális működését.

A jelátviteli szelektív ligandok és receptormutációk felvetik annak lehetőségét, hogy e folyamatokban rejlő terápiás lehetőségeket a betegséget okozó receptormutációk esetében is megvizsgáljuk.

Az arginin-vazopresszin rendszer fiziológiája

A szervezet vízhomeosztázisának fenntartásában kulcsszerepet játszik a vese koncentráló és hígító működése. A folyadékgyensúly és a plazma fiziológiás ozmolalitásának (~290 mOsm/kg H₂O) biztosítása érdekében nemcsak a folyadékfelvétel, hanem a kiválasztás is precízen szabályozott.¹⁶ A vese koncentráló működéséhez az arginin-vazopresszin rendszer megfelelő működése szükséges. A folyadékhomeosztázis szabályozásában kritikus szerepet játszó arginin-vazopresszin (AVP), vagy másik nevén antidiuretikus hormon (ADH), egy peptidhormon, és az ezt kódoló *AVP* gén a hypothalamus neuronjaiban fejeződik ki. Megfelelő stimulus esetén az AVP-felszabadulás helye a hypophysis hátsó lebenye, és a felszabaduló AVP a kapillárisokon keresztül a véráramba jut.¹⁸ A hormon felszabadulását és keringésbe jutását a vérplazma ozmolaritásának emelkedése, a magas és alacsony nyomású baroreceptorok csökkent stimulációja fokozza. Az AVP fiziológiás és patofiziológiás hatásait GFKR-en hozza létre, és két ilyen típusú receptort ismerünk: az 1-es típusú vazopresszinreceptort (V1R), és a 2-es típusú vazopresszinreceptort (V2R). A V1R a vaszkuláris simaizomsejtekben, hepatocytákban és az agyban expresseződik, AVP hatására G_{q/11} fehérjét képes aktiválni. A vazopresszin hatására bekövetkező érösszehúzó hatás az erek falában kifejeződő V1R hatására jön létre.

A V2R a legnagyobb mennyiségben a vese gyűjtőcsatorna fősejtjeinek bazolaterális membránjában található, és döntő szerepet játszik a vízhomeosztázis szabályozásában. A receptor az AVP megkötését követően G_s G-fehérjét aktivál, és a citoplazmatikus cAMP-koncentráció emelkedésén keresztül a proteinkináz A (PKA) aktiválódhat.¹⁴ A V2R a gyűjtőcsatorna sejtjeinek vízáteresztő képességét, és így a koncentráls-hígítás szabályozását a 2-es típusú aquaporin (AQP2) vízcsatornák sejtben belüli elhelyezkedésének szabályozá-

sán keresztül végzi. AVP hiányában a gyűjtőcsatorna vízre nem átjárható, mivel az AQP2 intracellulárisan található,³ míg az AVP kötése a receptorhoz a PKA útvonalon keresztül az AQP2 sejtmembránon történő feldúsulásához vezet.²³ A V2R a vese gyűjtőcsatornáinak ureapermeabilitását is szabályozza az UT-A1 ureatranszporter V2R-függő sejtmembránra juttatásával. A V2R fiziológiás működéséhez szükséges, hogy a hormonstimulust követően az indukált veseválaszok a receptor deszenzitizációs és internalizációs mechanizmusaival megszűnjenek. A receptor hormonkötése a β -arresztin kötését okozza, amely szétkapcsolja a V2R-t a G-fehérjétől, majd a receptor internalizálódik. A receptor-arresztin komplex stabil, nemcsak a sejtmembrán közelében, hanem az intracelluláris endoszómákban is fennáll. Szemben a GFKR-ek túlnyomó többségével a V2R nem képes hamar visszajutni a sejtmembránra,²⁴ sőt az internalizációt követően teljes mértékben lizoszomális degradációra kerülhet, a sejtfelszínre kijutó receptorok mind *de novo* szintézis termékei.⁵ A szintézis az ER riboszómáin történik, majd az ER-Golgi útvonalon keresztül jut a receptor a felszínre, miközben poszttranszlációs módosulásokon megy keresztül.

Az arginin-vazopresszin rendszer kóros működése

Diabetes insipidus

Az arginin-vazopresszin rendszer koncentráls funkciójának alulműködési zavara a diabetes insipidus (DI) betegségcsoport. Jellemzője a nagy mennyiségű napi vizelet (>30 ml/ttkg/nap), a hypostenuria (híg vizelet; <250 mmol/kg) és a folyadékgyensúly fenntartásához szükséges következményes polydipsia. A klasszikus triász (polyuria, polydipsia, hypostenuria) a DI-t megkülönbözteti a diabetes mellitustól. DI esetén nincs nagy mennyiségű cukor a vizeletben, eredetileg a nevét is a megkülönböztetés miatt kapta: az insipidus „íztelen” jelent. A definíció megkülönbözteti továbbá a többi ozmotikus diuresisformától is.

A DI betegségcsoport négy formája ismert (ezekben az esetekben teljesül a fenti meghatározás): centrális DI (CDI), nephrogen DI (NDI), gesztációs DI és a primer polydipsia.¹² A CDI esetén a probléma az AVP elválasztásával van, abszolút vagy relatív hormonhiányos állapot alakul ki. A CDI terápiája az AVP hatásának pótlása az AVP-analóg desmopresszinnel (dDAVP), amely az érfalon található V1R-on keresztül nem hoz létre kardiovaszkuláris mellékhatásokat. Az NDI esetében az AVP szekréciója normális, ám a hormon a vesecélsejtek valamilyen hibája miatt hatástalan. A gesztációs DI a terhességben bekövetkező (kór)életteni változások következménye, és bár hasonlóságot mutat a CDI-vel, az eltérő mechanizmus indokolja a különválasztást. Ebben a speciális betegségcsoportban ugyan elválasztásra kerül az AVP, mégis relatív hiány alakul ki a fokozott lebontás miatt. A belgyógyászati gyakorlatban az elsődleges polydipsiát különválasztjuk a többi formától az igen eltérő mechanizmus

miatt, mivel ebben az esetben az arginin-vazopresszin rendszer működése zavartalan.

Veleszületett nephrogen diabetes insipidus

A veleszületett formák a DI-s esetek kb. 10%-áért felelnek. A veleszületett NDI genetikai alapja vagy a V2R-t kódoló *AVPR2* (~90%) vagy az AQP2-t kódoló *AQP2* génekben (~10%) bekövetkezett mutáció. Az *AVPR2* gén mutációin alapuló NDI X-kromoszómához kötött, recesszíven öröklődik (XNDI), ezért túlnyomórészt férfiak érintettek. Az XNDI alapját képező *AVPR2* mutációkból jelenleg több mint 250 féle ismert, és az XNDI incidenciája 8,8 ($\pm 4,4$)/1 millió férfi élve születésre tehető.⁴ A mutációk közül a leggyakoribb típus a misszenz mutáció (pontmutáció, amely aminosavcserét okoz).

A V2R funkcióvesztésén alapuló XNDI háttérben álló mutációkat sejtélettani mechanizmus és funkció alapján csoportosítják, ezért a mutáns V2R-okat minden esetben funkcionális vizsgálatok alá kell vetni ahhoz, hogy a fenotípust létrehozó sejtélettani mechanizmusra fény derüljön. Az *AVPR2* misszenz mutációk teljes hosszúságú proteint eredményeznek, azonban előfordulhat, hogy az aminosavcsere következtében a V2R nem képes felvenni a megfelelő térszerkezetet (tekeredési defektus), és a sejtek minőség-ellenőrző rendszere a hibásan tekeredett V2R-t felismeri, és visszatartja az ER-ben (ER retenció). A terápia szempontjából kiemelendő, hogy az idetartozó *AVPR2* mutációk funkcióra képes V2R-t kódolhatnak, a probléma az ER-retenció miatti alacsony sejtmembrán-kifejeződéssel van. Más esetekben a mutációt tartalmazó receptorok kijutnak a sejtmembránra, de a receptor csökkent funkciójú vagy funkcióképtelen, vagy az aktív konformációja csökkent G-fehérje-kötéssel és/vagy aktiválási tulajdonsággal bír, vagy csökkent a receptor affinitása az agonista iránt, illetve néhány esetben a mutáns receptor agonista jelenléte nélkül is β -arreszint köt a receptor sejtbe visszajutását eredményezve.

A veleszületett NDI tünetei

A DI betegcsoport legmarkánsabb tünete a polyuria és a következményes polydipsia.² A DI-s betegek felnőtként a vízhomeosztázis szabályozásának eredményeként megjelenő szomjúságérzetet extrém vízfelvétellel kompenzálják. Amennyiben a vízfelvétel és a vizelet mennyisége egyensúlyban van, felnőttekben egyéb nyilvánvaló tünetek nem alakulnak ki, ugyanakkor az életminőséget jelentősen rontja. A betegekre jellemző a ~10 l/nap mennyiséget meghaladó vizeletmennyiség, amely vizeletürítési gyakoriság és az egyensúly fenntartásához szükséges nagy mennyiségű vízfelvétel kompromisszumokkal teli életmódot kíván, pl. a nycturia és az éjszakai vízivás gyakorisága miatt gyakorlatilag nem alszanak át egy éjszakát sem. Az NDI csecsemőkben nyilvánvaló tüneteket okozva hamar felkelti a szülők gyanúját. A polyuria miatt a cse-

csemő nagyon gyakran, erőteljesen szopik (egy általunk is vizsgált 5000 g-os csecsemő folyadékfogyasztása napi 1000 ml-t, a testtömegének 20%-át tette ki), viszont a nagy mennyiségű folyadékfelvétel gastrooesophagealis refluxot és hányást hoz létre. Továbbá, a nagy mennyiségű, híg vizelet termelése nem megfelelő folyadékfelvétellel kombinálódva hypernatraemiás hypovolaemiát okozhat a csecsemőkben, ami mentális retardációhoz vezethet.³²

A veleszületett NDI terápiaja

A klinikumban rutinszerűen alkalmazott terápia csak szupportív, a tünetek enyhítésére koncentrálna, a polyuriát megszüntetni nem tudja. Az NDI, a V2R és az AQP2 az elmúlt két évtizedben intenzív kutatási témák voltak, így több nem konvencionális terápiás stratégia is felvetésre került. Ezen új lehetőségek a sejtélettani patomechanizmusok megértésén alapulnak, és biztató jövőképet festenek a veleszületett NDI terápiajában.

Az egyik terápiás lehetőség a diéta, mivel megfelelő formulákkal kiszámolható az az optimális ozmotikus terhelés, amelyet a táplálékfelvétellel juttat be a beteg. Természetesen fontos ügyelni arra, hogy a csecsemőkorban a folyadék- és energiabevitel szorosan összefügg, ezért az ozmotikus terhelés minimalizálása mellett kell biztosítani a megfelelő fehérje- és energiabevitelt.⁴

A tiazid diuretikumok igen régóta a klinikumban használt terápia sarokkövei, ugyanakkor működési mechanizmusuk nem teljesen tisztázott. Egészen az elmúlt időszakig a vegyületek működési mechanizmusában a tiazid diuretikum érzékeny SLC12A3 transzporter szerepét tartották egyedülállónak, amelynek gátlása csökkenti a distalis kanyarulat csatornában a NaCl-reszorpciót, így a vizeletozmolalitás emelkedéséhez vezet. A Na⁺-vesztés miatt csökkent a keringő térfogat, amely végül a glomerularis filtráció csökkenésén keresztül járult hozzá a vizelet mennyiségének redukációjához.

A nem szteroid gyulladásgátlók közül a klinikumban az indometacint használják az NDI-s betegekben a tiazidterápia kiegészítésére. A feltételezések szerint az indometacin csökkenti a PGE2 Na⁺-reszorpciót gátló hatását. A proximális tubulus fokozott sóvisszaszívása vízmozgással jár, ami végül csökkenti a kiválasztott vizelet mennyiségét.¹⁷

Az NDI lehetséges jövőbeli terápiájának legígéretesebbjei a farmakológiai chaperonként funkcionáló nem peptid V2R vegyületek. NDI-t okozó V2R-mutáción mutatták ki először, hogy az ER-retenciós mutáns receptor funkciója megmenthető.²² Az ER-retencióban szenvedő V2R funkcionálisan ép lehet (tehát képes ligandot kötni és jelátviteli utakat aktiválni), de nem jut ki a sejt felszínre, ahol a fiziológiás peptid agonistával, az AVP-vel találkozhat. A V2R nem peptid antagonistái sejtpermeabilis ligandok, átjutnak a sejtmembránon, majd az ER-ben a mutáns V2R konformációját kötődéskor megváltoztatják. Az antagonistá-V2R

komplex új konformációja átjut az ER minőség-ellenőrző rendszerén, és a receptor kijut a sejtmembránra, így ezen antagonisták farmakológiai chaperonként segítik a receptor megfelelő hajtogatódását. Az antagonisták a sejtmembránra kijutott receptorról leválik, így a fiziológiás agonista kötődhet a receptorhoz, és biológiai válasz indul el. A V2R-függő NDI betegségek egy jelentős része ER-retenciós mutáció miatt alakul ki, amely e terápiás módszer fontosságát hangsúlyozza. Az eddig egyetlen, XNDI-s betegekben végzett klinikai vizsgálatban egy V1R-specifikus vegyületet használtak. A szerzők elgondolása alapján a kisebb V2R-affinitás ugyan mérsékeltebb ER-kimentést és sejtmembrán-expressziót okozhat, de előnyösebb az AVP bekötésének szempontjából a gyorsabb antagonistadisszociáció. A vizsgált öt betegben a vegyület sikeresnek bizonyult, ugyan csak mérsékelten, de csökkentette a vizelet mennyiségét.¹ A későbbi felhasználást sajnos korlátozza, hogy a vizsgált vegyület egyéb klinikai vizsgálatokban hepatikusnak bizonyult, és betiltották. Ez azonban nem zárja ki a lehetőségét, hogy más vegyületek a későbbiekben a terápia részévé váljanak.

A nem peptid V2R-agonisták kis száma és korlátozott elérhetősége miatt eddig egy *in vitro* vizsgálat mutatta be a vegyületek ígéretes hatékonyságát ER-retencióban. Az antagonistákkal szemben egyértelműnek tűnik az agonisták előnye, többek között azért is, mivel e vegyületek az intracelluláris receptorok jelátvitelét is aktiválták.²⁹

XNDI egérmodellben mutatták be először a prosztaglandin PGE2 EP4 receptorának stimulációját követő vizeletkoncentrációt és volumencsökkenést.¹⁹ A jelenség hátterül a V2R-független cAMP-jelpálya-aktiválás szolgálhat, amely kihelyezi az AQP2 vízcsatornát a gyűjtőcsatornák membránjába. Hasonló vizelethátasokkal bírt az EP2-receptor-agonista adása V2R-gátolt patkányokban.²⁵ A szekretinreceptor-agonisták használata hasonló alapon működhet a prosztaglandinagonistákéhoz. A gyűjtőcsatornasejtek G_s-kapcsolt szekretinreceptorainak izgatása áthidalná a V2R-mutáció okozta defektust. *AVPR2* knock out egerekben az agonista jelentősen emelte a vizelet ozmolalitását.²⁷ Aggályokat vet fel azonban a szekretin egyéb hatásainak súlyossága (hányás, hasmenés, ájulás). A gyűjtőcsatornák cAMP-szintjének emelése a cAMP-lebontás gátlásával, foszfodiészterázgátlókkal megoldást jelenthetne a NDI-s betegek számára. Sajnos, amíg a vegyületek egérmodellben emelték a cAMP-koncentrációt, humán sejtekben hatástalanok.

Kóros antidiuretikus hormon szindrómák

„Centrális” kóros antidiuretikus hormon szindróma

Az arginin-vazopresszin rendszer túlműködési zavarát kóros antidiuretikus hormon szindrómának (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion-SIADH) hívják. A betegség hyponatraemiát okoz a túl-

zott AVP-szekréció által kiváltott vizeletkoncentráció miatt. A SIADH jelenlegi ismereteink szerint csak szerzett lehet, nem ismerünk „centrális” veleszületett formát. A betegség kialakulásának hátterében gyakrabban ektópiás AVP-termelés áll, különösen a tüdő kissejtes karcinómái képesek a hormon kifejezésére.¹³ A központi idegrendszer érintettsége is gyakran szerepel az okok között. Ischaemiás és vérzéses stroke, valamint fertőzések és koponya-agyi trauma lehet az etiológia. Egyéb, ritkábban szereplő kórok is előfordulhatnak az exogén AVP (ill. dDAVP) adásakor hematólogiai zavarokban.³⁰ A betegség kezelési lehetőségei közül kiemelendő a V2R inverz agonista tolvaptan terápiás hatása.²¹

Nephrogen kóros antidiuresis szindróma

A nephrogen kóros antidiuresis szindróma (nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis-NSIAD) egy közelmúltban feltárt betegség.¹⁰ A betegség kialakulásának középpontjában a V2R funkciónyerő mutációja áll. A betegséget egy 3 hónapos és egy 2,5 hónapos fiúcsesemőben diagnosztizálták, akik irritabilitás és generalizált rohamok miatt kerültek felvételre. A fiatal életkor és a mérhetetlenül alacsony AVP-szint alapján merült fel a V2R funkciónyerő mutációjának lehetősége a vizsgálatot végzőkben. *In vitro* vizsgálat megerősítette a feltevést, a mutáns R137C és R137L mutáns receptorokat kifejező sejtekben jelentősen emelkedett bazális (agonista stimulus hiányában) cAMP-koncentrációt mértek.

Rochdi és munkatársai vizsgálták tovább sejtes rendszerekben az említett receptorokat. Kísérleteikben igazolást nyert, hogy az NSIAD-hoz vezető konstitutív aktivitás az R137C/L receptorok konstitutív β -arresztin kötődésével és internalizációjával jár együtt. Az emelkedett bazális aktivitással bíró mutáns receptorok cAMP-termelése AVP adásával nem volt tovább fokozható, továbbá nem volt gátolható V2R-agonista tolvaptan vegyülettel.³⁰ Egészen 2012-ig kellett várni a második mutációs lokusz felfedezésére. Az R137C/L mutációk mellett a jelenlegi ismereteink szerint csak a Carpentier és munkatársai által publikált F229V mutáció ismert, mint NSIAD-ot okozó genetikai eltérés. A mutációt a kutatók egy 3 hónapos fiúcsesemőben azonosították, aki felső légúti infekcióval és apnoéval került kórházi felvételre. A kivizsgálás során azonosították hyponatraemiáját és alacsony plazma-AVP-szintjét. A későbbi hónapokban az apnoe ismétlődött, perzisztáló hyponatraemiát és mérhetetlen AVP-koncentrációt találtak. Genetikai vizsgálat vetette fel, hogy az F229V, mint ismeretlen mutáció NSIAD-ot okozhat. A mutáns V2R *in vitro* vizsgálata az addig ismert R137C/L mutánsoktól eltérő tulajdonságokat tárt fel. Az F229V-V2R konstitutív cAMP-termelése nem jár együtt β -arresztin-kötéssel és internalizációval. További fontos különbség az előzőekhez képest, hogy a receptor káros aktivitása V2R inverz agonista tolvaptan

tannal és satavaptannal gátolható, AVP-vel tovább fokozható volt. Mindezek alapján a szerzők felvetették, hogy az e mutációt hordozók esetén a tolvaptan lehet a terápia alapja. Fontos továbbá megjegyezni, hogy e mutáció publikációjáig az irodalom az NSIAD felismerésében a tolvaptanrezisztens SIADH klinikai képének szükségességét hangsúlyozta.⁷

Betegséget okozó V2R-mutációk azonosítása és vizsgálata

A genetikai alapon kialakuló betegségekre jellemző, hogy oki terápiájuk tervezése csak az egyes mutációk sejtelettani következményének megértésével lehetséges. A Semmelweis Egyetem Élettani Intézetének Molekuláris Endokrinológia laboratóriumában a V2R betegséget okozó mutációit is vizsgáljuk. Az általunk használt megközelítési módok alkalmasak GFKR-ek aktivációjának és szelektív jelátvitelének tanulmányozására, valamint segítséget nyújthatnak a betegséget okozó receptormutációk jobb megértéséhez.

Egy funkcióvesztő V2R-mutáció vizsgálata (N321K mutáció)

A Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinika munkatársaival (dr. Patócs Attila, prof. dr. Tóth Miklós, prof. dr. Rácz Károly) együttműködve azonosítottunk egy férfi betegben nephrogen diabetes insipidust okozó misszensz mutációt, mely a V2R 321. pozíciójában aszparagin-lizin aminosavcserét okoz (N321K mutáció).⁸ A vizsgálatok időpontjában a beteg napi vízfogyasztása kb. 12 l/nap volt. Tiazid és amilorid diuretikumok adására a vízbevitel változatlan maradt. Megvizsgáltuk, hogy a betegben azonosított mutáció a receptor mely funkcióját károsítja, majd olyan V2R-ligandokat próbáltunk azonosítani, amelyek a receptor jelátviteli folyamatait szelektíven aktiválják, és amelyek emiatt pozitívan befolyásolják a mutáns receptor működését. Élősejtes kísérletekben vizsgáltuk a mutációt tartalmazó receptor tulajdonságait, és összevetettük a vad típusú V2R tulajdonságaival. Konfokális mikroszkópos eredmények alapján kimutattuk, hogy a mutáns receptor megtalálható a sejtmembránban, és a receptorszám az eredeti receptoréval összevethető nagyságrendű. További kísérleteinkben a sejten belüli cAMP-szint mérését végeztük el biolumineszcencia rezonancia energiatranszfere (BRET) alapú bioszenzorokkal, amelyek segítségével élősejtes kísérletekben nyomon követhetjük a receptor aktiválódást. AVP hatására a vad típusú receptor dóziszfüggő cAMP-válaszát detektáltuk, a mutáns receptor fiziológias hormonszint-tartományban nem hozott létre cAMP-szint-emelkedést, viszont a nagy dózisban adott AVP képes aktiválni az N321K mutáns receptort. Ezzel szemben a dezmozpresszin még nagy dózisban alkalmazva sem volt képes aktiválni a mutáns receptort. Patomechanizmus alapján az N321K-V2R károsodott G-fehérjekötési

képességgel bír. Az N321K-V2R internalizációs kinetikája a vad típusú receptorhoz képest csökkent mértékű. Kimutattuk, hogy a mutáció következményeként olyan receptorkonformáció jön létre, amely eltérő agonistaérzékenységhöz vezet. Izolált ereken elvégzett miográfiás kísérleteink alapján egy AVP-analóg, a dVDAVP képes a mutáns receptort olyan koncentrációban aktiválni, amely nem hoz létre V1R-on keresztül vasoconstrictiót. Mindezek alapján a terápiás stratégia alapja a kedvező mellékhatásprofilal rendelkező dVDAVP adása lehet az N321K mutációt hordozó betegekben.⁸

Egy funkciónyerő V2R-mutáció vizsgálata (I130N mutáció)

A betegség felismerése és a mutáció azonosítása németországi kollaborációs partnereink munkája volt (prof. dr. Alexander Mann és mtsai, Endokrinológikum, Frankfurt am Main).⁹ A vizsgált férfi beteg krónikus hyponatraemiáját először egy rutin vizsgálat során észlelték. Érdemi gyermekkori betegsége nem volt, felnőttkori panasa alkalmi palpitáció érzés volt. Fizikális eltérése a betegnek nem volt. Átlagos napi folyadékfogyasztása 2-3 literre becsülhető. A laboratóriumi eredmények alapján euvolaemiás állapotban alacsony szérumszintű AVP-koncentráció, valamint az emelkedett 24 órás nátriumkiválasztás és hyponatraemia volt mérhető. Ezek a változások megfelelnek a NSIAD diagnózis kritériumainak. A beteg *AVPR2* génjének szekvenálásával egy olyan mutációt tártunk fel, amely izoleucin-aszparagin cseréjéhez vezet a V2R 130. pozíciójában (I130N mutáció). A Semmelweis Egyetem Élettani Intézetének Molekuláris Endokrinológia laboratóriumában végzett funkcionális vizsgálataink alapján az NSIAD betegség fenotípusát létrehozó I130N mutáció funkciónyerő GFKR mutáció. Konfokális mikroszkópos és áramlási citometriával végzett kísérleteink alapján az I130N-V2R kijut a sejtek felszínére, de a plazmamembránban kisebb mennyiségben helyezkedik el, mint a vad típusú receptor. BRET technikával végzett kísérleteinkben kimutattuk, hogy az I130N-V2R emelkedett bazális cAMP-termeléshez vezet a sejtekben, amely tolvaptannal (V2R inverz agonista) gátolható, illetve AVP adásával fokozható volt. Az emelkedett bazális aktivitás az I130N-V2R konstitutív internalizációjával (sejtbe jutásával) jár együtt, amely a csökkent plazmamembrán-megjelenés hátterében áll. Azt is kimutattuk, hogy a mutáns receptor konstitutív internalizációja β -arresztin-független, míg az agonistaindukált internalizációja β -arresztin-függő mechanizmussal történik. Eredményeink alapján az I130N-V2R mutáció elfogult (jelátvitel-szelektív) aktív receptorkonformációt hoz létre, amely szelektíven aktiválja a G-fehérje-függő jelátviteli utakat. A mutáció funkcionális analízise alapján az NSIAD komplikációjaként fellépő patológias állapotok rendezésében a tolvaptan terápiás lehetőséggel kecsegtet.⁹

Irodalom

- Bernier V, Morello JP, Zarruk A, Debrand N, Salahpour A, Lonergan M, Arthus MF, Laperriere A, Brouard R, Bouvier M, Bichet DG: Pharmacologic chaperones as a potential treatment for X-linked nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 2006; **17**: 232-243.
- Bichet DG: Clinical manifestations and causes of nephrogenic diabetes insipidus." UpToDate 2015.
- Bichet DG, Oksche A, Rosenthal W: Congenital nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 1997; **8**: 1951-1958.
- Bockenhauer D, Bichet DG: Pathophysiology, diagnosis and management of nephrogenic diabetes insipidus. *Nat Rev Nephrol* 2015; **11**: 576-588.
- Bouley R, Lin HY, Raychowdhury MK, Marshansky V, Brown D, Ausiello DA: Downregulation of the vasopressin type 2 receptor after vasopressin-induced internalization: Involvement of a lysosomal degradation pathway. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005; **288**: C1390-1401.
- Brogi S, Tafi A, Desaubry L, Nebigil CG: Discovery of GPCR ligands for probing signal transduction pathways. *Front Pharmacol* 2014; **5**: 255.
- Carpentier E, Greenbaum LA, Rochdi D, Abrol R, Goddard WA 3rd, Bichet DG, Bouvier M: Identification and characterization of an activating F229V substitution in the V2 vasopressin receptor in an infant with Nsiad. *J Am Soc Nephrol* 2012; **23**: 1635-1640.
- Erdelyi LS, Balla A, Patocs A, Toth M, Varnai P, Hunyady L: Altered agonist sensitivity of a mutant V2 receptor suggests a novel therapeutic strategy for nephrogenic diabetes insipidus. *Mol Endocrinol* 2014; **28**: 634-643.
- Erdelyi LS, Mann WA, Morris-Rosendahl DJ, Gross U, Nagel M, Varnai P, Balla A, Hunyady L: Mutation in the V2 vasopressin receptor gene, *Avpr2*, causes nephrogenic syndrome of inappropriate diuresis. *Kidney Int* 2015; **88**: 1070-1078.
- Feldman BJ, Rosenthal SM, Vargas GA, Fenwick RG, Huang EA, Matsuda-Abedini M, Lustig RH, Mathias RS, Portale AA, Miller WL, Gitelman SE: Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2005; **352**: 1884-1890.
- Fredriksson R, Lagerstrom MC, Lundin LG, Schioth HB: The G-Protein-coupled receptors in the human genome form five main families. Phylogenetic analysis, paralogon groups, and fingerprints. *Mol Pharmacol* 2003; **63**: 1256-1272.
- Fujiwara TM, Bichet DG: Molecular biology of hereditary diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 2005; **16**: 2836-2846.
- Johnson BE, Chute JP, Rushin J, Williams J, Le PT, Venzon D, Richardson GE: A prospective study of patients with lung cancer and hyponatremia of malignancy. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; **156**: 1669-1678.
- Juul KV, Bichet DG, Nielsen S, Norgaard JP: The physiological and pathophysiological functions of renal and extrarenal vasopressin V2 receptors. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; **306**: F931-940.
- Kenakin T: Principles: Receptor theory in pharmacology. *Trends Pharmacol Sci* 2004; **25**: 186-192.
- Knepper MA, Kwon TH, Nielsen S: Molecular physiology of water balance. *N Engl J Med* 2015; **372**: 1349-1358.
- Kramer HJ, Glanzer K, Dusing R: Role of prostaglandins in the regulation of renal water excretion. *Kidney Int* 1981; **19**: 851-859.
- Leng G, Brown CH, Russell JA: Physiological pathways regulating the activity of magnocellular neurosecretory cells. *Prog Neurobiol* 1999; **57**: 625-655.
- Li JH, Chou CL, Li B, Gavrilova O, Eisner C, Schnermann J, Anderson SA, Deng CX, Knepper MA, Wess J: A selective Ep4 Pge2 receptor agonist alleviates disease in a new mouse model of X-linked nephrogenic diabetes insipidus. *J Clin Invest* 2009; **119**: 3115-3126.
- Ma P, Zimmel R: Value of novelty? *Nat Rev Drug Discov* 2002; **1**: 571-572.
- Miyazaki T, Yamamura Y, Onogawa T, Nakamura S, Kino-shita S, Nakayama S, Fujiki H, Mori T: Therapeutic effects of tolvaptan, a potent, selective nonpeptide vasopressin V2 receptor antagonist, in rats with acute and chronic severe hyponatremia. *Endocrinology* 2005; **146**: 3037-3043.
- Morello JP, Salahpour A, Laperriere A, Bernier V, Arthus MF, Lonergan M, Petaja-Repo U, Angers A, Morin D, Bichet DG, Bouvier M: Pharmacological chaperones rescue cell-surface expression and function of misfolded V2 vasopressin receptor mutants. *J Clin Invest* 2000; **105**: 887-895.
- Nielsen S, Marples D, Frokiaer J, Knepper M, Agre P: The aquaporin family of water channels in kidney: An update on physiology and pathophysiology of aquaporin-2." *Kidney Int* 1996; **49**: 1718-1723.
- Oakley RH, Laporte SA, Holt JA, Barak LS, Caron MG: Association of beta-arrestin with G Protein-coupled receptors during clathrin-mediated endocytosis dictates the profile of receptor resensitization. *J Biol Chem* 1999; **274**: 32248-32257.
- Olesen ET, Rutzler MR, Moeller HB, Praetorius HA, Fenton RA: Vasopressin-independent targeting of aquaporin-2 by selective E-prostanoid receptor agonists alleviates nephrogenic diabetes insipidus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; **108**: 12949-12954.
- Premont RT, Gainetdinov RR: Physiological roles of G protein-coupled receptor kinases and arrestins." *Annu Rev Physiol* 2007; **69**: 511-534.
- Procinio G, Milano S, Carmosino M, Barbieri C, Nicoletti MC, Li JH, Wess J, Svelto M: Combination of secretin and fluvastatin ameliorates the polyuria associated with X-linked nephrogenic diabetes insipidus in mice. *Kidney Int* 2014; **86**: 127-138.
- Rajagopal S, Rajagopal K, Lefkowitz KJ: Teaching old receptors new tricks: Biasing seven-transmembrane receptors. *Nat Rev Drug Discov* 2010; **9**: 373-386.
- Robben JH, Kortenoeven ML, Sze ME, Yae C, Milligan G, Oorschot VM, Klumperman J, Knoers MV, Deen PM: Intracellular activation of vasopressin V2 receptor mutants in nephrogenic diabetes insipidus by nonpeptide agonists. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; **106**: 12195-12200.
- Rochdi MD, Vargas GA, Carpentier E, Oligny-Longpre G, Chen S, Kovoov A, Gitelman SE, Rosenthal SM, von Zastrow M, Bouvier M: Functional characterization of vasopressin type 2 receptor substitutions (R137h/C/L) leading to nephrogenic diabetes insipidus and nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis: Implications for treatments. *Mol Pharmacol* 2011; **77**: 836-845.
- Sterns RH: Pathophysiology and etiology of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH)." UpToDate, 2014: 2384.
- van Lieburg AF, Knoers NV, Monnens LA: Clinical presentation and follow-up of 30 patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 1999; **10**: 1958-1964.
- Violin JD, DeWire SM, Yamashita D, Rominger DH, Nguyen L, Schiller K, Whalen EJ, Gowen M, Lark MW: Selectively engaging beta-arrestins at the angiotensin II type 1 receptor reduces blood pressure and increases cardiac performance. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; **335**: 572-579.

Levelezési cím: Dr. Hunyady László
 Semmelweis Egyetem Általános Orvosi Kar, Élettani Intézet
 1094 Budapest, Tűzoltó utca 37-47.
 Telefon: 06-1-459-1500/60400; Fax: 06-1-266-6504
 e-mail: hunyady.laszlo@med.semmelweis-univ.hu

AZ ALACSONY T_3 SZINDRÓMA KIALAKULÁSÁNAK IDEGRENDSZERI MECHANIZMUSAI

Dr. Gereben Balázs*, Dr. Fekete Csaba*

Magyar Tudományos Akadémia, Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet, Endokrin Neurobiológiai Osztály, Budapest

* egyenlő mértékben járultak hozzá a közleményhez

ÖSSZEFOGLALÁS: Az alacsony T_3 szindróma számos kóros állapothoz (szepszis, éhezés, intenzív ellátást igénylő kórkép) társuló tünetegyüttes. Jellemzője a keringő pajzsmirigyhormon szintnek pajzsmirigybetege hiányában bekövetkező csökkenése, amit nem követ a szérum TSH-szintjének emelkedése. Míg vitatott, hogy kívánatos metabolikus adaptációnak vagy kezelendő kórképnek kell-e tekinteni ezt a jelenséget. Az elmúlt évek rágszálakon végzett neurobiológiai vizsgálatai betekintést adtak a szindróma kialakulásának folyamataiba, és rámutattak, hogy kialakulásában kulcsfontosságú szerepet játszik a pajzsmirigyhormonok megváltozott hypothalamicus metabolizmusának a hypothalamus-hypophysis-pajzsmirigy tengely negatív „feedback” szabályozására kifejtett hatása.

Kulcsszavak: alacsony T_3 szindróma, hypothalamus-hypophysis-pajzsmirigy tengely, pajzsmirigyhormon metabolizmus, deiodáció

Gereben B, Fekete Cs: NERVOUS SYSTEM RELATED MECHANISM UNDERLYING THE DEVELOPMENT OF THE LOW T_3 SYNDROME

SUMMARY: The low T_3 syndrome is associated with virtually any severe illness, including sepsis, starvation and disorders that require intensive care. The syndrome is hallmarked by decreased serum thyroid hormone levels that are not followed by the elevation of serum TSH while the thyroid gland does not show any abnormality. It is still a matter of discussion whether this phenomenon should be viewed as a beneficial metabolic adaptation or corrected by treatment. Recent neurobiological investigations on rodents allowed a deeper insight into the development of the syndrome and revealed that the impact of altered hypothalamic thyroid hormone metabolism on the negative feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis plays a critical role in this process.

Keywords: low T_3 syndrome, nonthyroidal illness syndrome, hypothalamic-pituitary-thyroid axis, thyroid hormone metabolism, deiodination

Magy Belorv Arch 2016; 69: 76–82.

Évtizedek óta ismert, hogy emberben súlyos, de a pajzsmirigyet nem érintő betegségekhez társultan a keringő pajzsmirigyhormon (PMH) szintek csökkenése figyelhető meg, amit nem követ a hypothalamus-hypophysis-pajzsmirigy (HHP) tengely centrális aktivációja. A jelenséget alacsony T_3 szindrómának nevezzük (low T_3 syndrome, nonthyroidal illness syndrome, euthyroid sick syndrome), ami gyakorlatilag bármilyen súlyosabb betegséghez társultan előfordul. Megfigyelhető éhezésben, szepszisben, sebészeti beavatkozások után és jellemző laboratóriumi lelete az intenzív ellátásban részesülő betegeknek.^{8,33} Enyhébb lezajlású betegségekben, illetve a szindróma akut megjelenésekor a keringő 3,5,3'-trijódtironin (T_3) szint csökkenése és a 3,3',5'-trijódtironin (reverz- T_3 , rT_3) szint emelkedése

a jellemző laboratóriumi észlelet, míg súlyosabb betegségben és krónikus formában e változások mellett a tiroxin- (T_4 -) szint is csökken, változatlan vagy csökkent TSH-szint és a hypothalamicus TRH-termelés alacsonyabb szintje mellett.^{10, 15, 26} Az így kialakuló centrális hypothyreosis mértéke összefügg a betegség végkimenetelével. A T_4 -szint 4 $\mu\text{g/dl}$ alatti értéke 50%, a 2 $\mu\text{g/dl}$ alatti pedig 80% halálozási valószínűséggel jár együtt.⁸

Az alacsony T_3 szindróma megítélése ellentmondásos. Vitatott, hogy energiamegtakarítást célzó kívánatos metabolikus adaptációként, vagy kezelendő, kóros állapotként kell-e megítélni.

Az elmúlt évek vizsgálatai feltárták, hogy a szindróma kialakulásában a HHP-tengely centrális szabá-

lyozásának megváltozása és a perifériás PMH-metabolizmus megváltozása együttesen játszik szerepet. Az alábbiakban a szindróma kialakulásában szerepet játszó idegrendszeri folyamatokról rendelkezésre álló adatokat és a szindróma kezelésének jelenlegi megítélését tekintjük át.

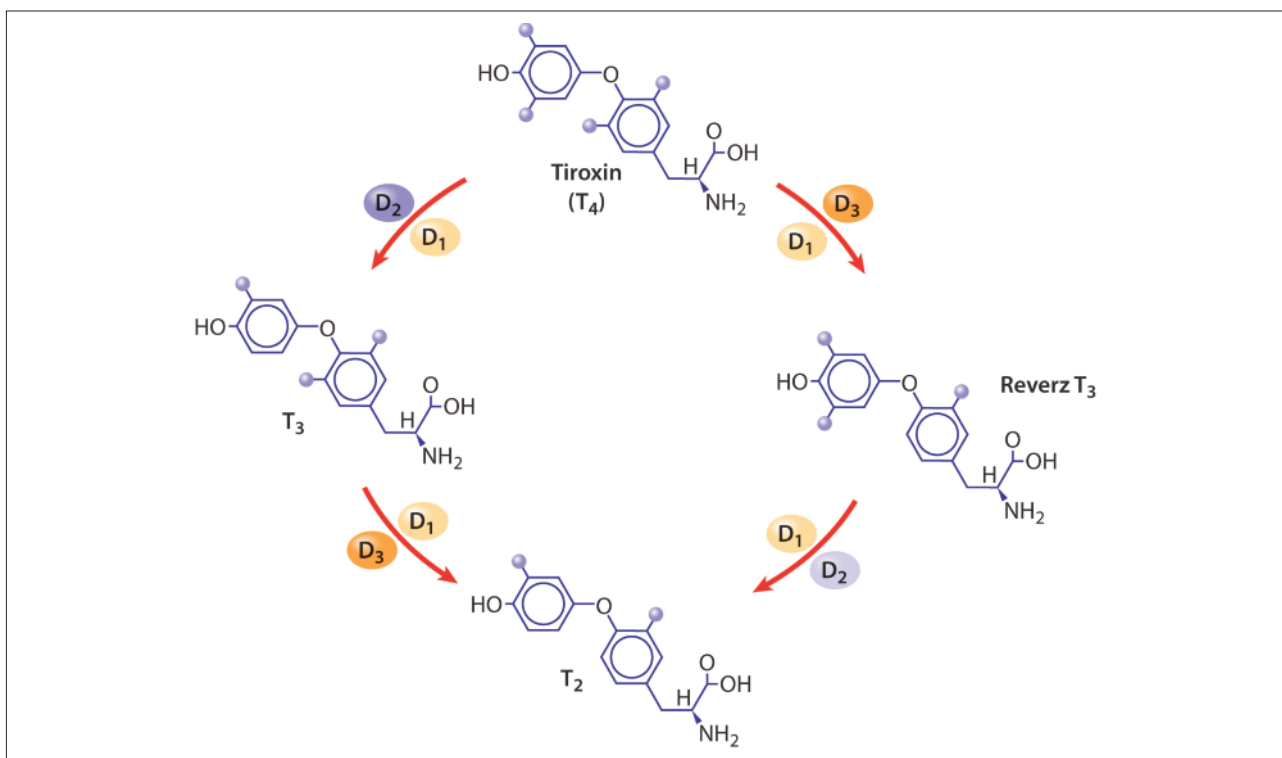
A pajzsmirigyhormon-háztartás szabályozása

A PMH-k kiemelkedő szerepet játszanak legtöbb életfolyamatunk, többek között az energiaháztartás, a kardiovaszkuláris rendszer és az idegrendszer szabályos működésének kialakításában és fenntartásában.²⁵ Ezért a PMH-hatás kialakulása többszintű, precíz szabályozás alatt áll. A keringő vér PMH-szintje viszonylag stabil, lassan változik, szabályozásában a legfontosabb szerepet a HHP-tengely játssza a pajzsmirigy hormontermelésének befolyásolásán keresztül. E tengely többszintű negatív feedback szabályozása miatt a HHP-tengely a vérben keringő PMH szint stabilitását biztosítja.¹² Az emberi pajzsmirigy fő terméke a T_4 , egy stabil prohormon, amelynek felezési ideje emberben rendkívül hosszú, mintegy egy hét. A T_4 azonban csak T_3 -má történő átalakulás után válik aktív, a PMH-receptorhoz (TR-) hatékonyan kötődni képes hormonná. Az emberi pajzsmirigyből csak a keringő T_3 20%-a származik,

e hormon vérszintjének 80%-a pedig a perifériás T_4 - T_3 átalakulás során keletkezik.¹ Ezt az átalakulást döntően a kettes típusú deiodáz (D_2) szelenoenzim végzi azáltal, hogy egy jódatomot lehasít a T_4 külső, fenolos gyűrűjéről, de hyperthyreosisban a D_2 -nél lényegesen alacsonyabb szubsztrátérzékenységű egyes típusú deiodáz (D_1) is hozzájárul a keringő T_3 előállításához. A D_2 enzimmel ellentétben a hármastípusú deiodáz (D_3) enzim a T_4 és a T_3 inaktivációját katalizálja (1. ábra). Ezáltal a deiodáz enzimek a keringő T_3 szintjét is befolyásolják.

Mivel a PMH-hatás legfontosabb helyszínét képező szövetek PMH-igénye szövetenként/sejttípusonként jelentősen eltérő és időben is gyorsan változó lehet, a vér PMH-szintjének szabályozása mellett kritikus jelentőségű a lokális szöveti PMH-szintek megfelelő értékeinek beállítása. Ezért egy több szinten precízen szabályozott, sejttípus-specifikus és gyors időbeli változásokat lehetővé tevő összetett szabályozórendszer felel, amelynek legfontosabb elemei a PMH-transzporterek, a deiodáz enzimek, a PMH-receptorok és azok koregulátorai.

E szöveti szabályozórendszer és azon belül különösen a lokális PMH-aktiváció kritikus jelentőségét jól példázza, hogy az agykéregben, a sejtmagban található T_3 80%-a helyileg keletkezik.⁷ E lokális szabályozó-



1. ábra. A pajzsmirigyhormonok metabolizmusa

A kettes típusú deiodáz (D_2) enzim a prohormon T_4 -et egy jódot lehasításával T_3 -má alakítva aktiválja, míg a hármastípusú deiodáz (D_3) a T_3 -at T_2 -vé, a T_4 -et rT_3 -má konvertálva inaktiválja. Az rT_3 lebontását az egyes típusú deiodáz (D_1) végzi. Engedéllyel a (20) közleményből, módosítva

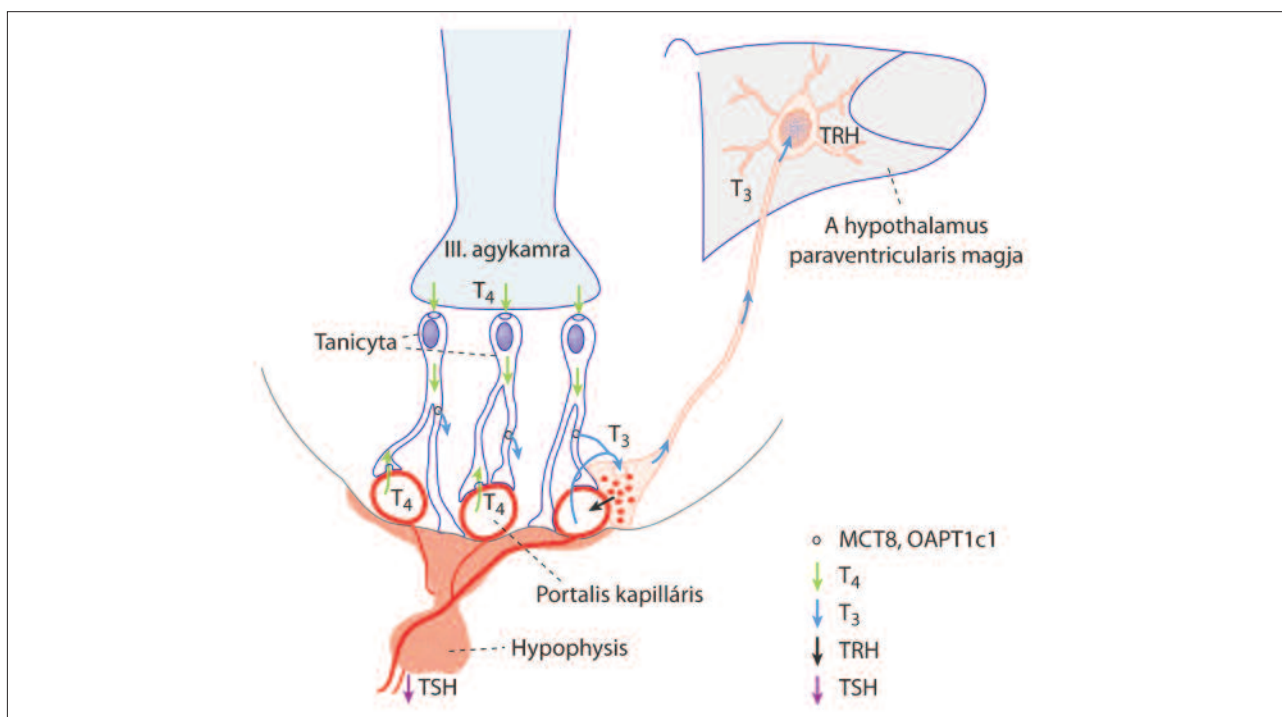
rendszer még a keringő PMH szintek jelentős változása mellett is képes stabilan tartani az agykéreg T_3 -koncentrációját. A rendszer különböző folyamatai gyakran egy szöveten belül is eltérő celluláris alrendszerekben mennek végbe, ami jelentős funkcionális plaszticitást eredményez. Az agyban pl. a PMH-aktiváció és -inaktiváció sejttípus-specifikusan zajlik: a D_2 -által katalizált PMH-aktiváció a gliasejtekben (a hypothalamus kivételével döntően az astrocytáknban), míg a D_3 által katalizált PMH-inaktiváció a neuronokban megy végbe.²⁸ A különböző gliasejtekben termelt T_3 parakrin módon is képes befolyásolni a neuronok működését.¹⁷ A lokális PMH-hatást a deiodáz enzimek mellett jelentős mértékben befolyásolják a PMH-transzporterek, a TR-áltípusok és e receptorok koregulátorai is. Ezt támasztja alá, hogy a PMH-transzporter MCT8 hiánya vagy a TR α PMH-receptort kódoló gén mutációja súlyos központi idegrendszeri elváltozásokat okoz.^{2, 18} Mindezek fényében megállapítható tehát, hogy a szöveti PMH-háztartást elsősorban nem a HHP-tengely, hanem egy összetett, lokális szabályozórendszer felügyeli.

A pajzsmirigyhormon-hatás szabályozása a hypothalamusban

A neuroendokrin rendszerek központi szabályozói a hypothalamusban található úgynevezett hypophysiotrop

idegsejtek.¹³ E neuronok axonja a vér-agy gát mentes eminentia mediana külső zónájába vetül, ahol a hypophysiotrop hormonokat a hypophysis portalis keringésének feneszttrált kapillárisaiba ürítik, ezáltal szabályozva a hypophysis sejteinek működését. A HHP-tengely centrális szabályozói a hypothalamus paraventricularis magjában (PVN) található hypophysiotrop TRH-idegsejtek. E sejtek TRH-termelésének egyik legfőbb kontrollját a PMH negatív feedback szabályozás biztosítja.¹³ A hypothalamusban a PMH-aktivációt a harmadik agykamra falát és alját alkotó glialis eredetű sejtek, a tanicyták által termelt D_2 végzi.³² A tanicyták nyúlványos sejtek, sejttesteik a harmadik kamra falát alkotják, bazális nyúlványuk a környező idegszövetbe, illetve a kamra alját bélelő tanicyták esetében az eminentia medianába vetül. E területen a tanicyták nyúlványai és a hypophysiotrop TRH-idegsejtek végződése ige szoros kapcsolatba kerülnek (2. ábra).

Az eminentia medianában található T_3 két forrásból származik. Mivel az eminentia medianában nincsen vér-agy gát, a keringésből szabadon bejut a T_3 a terület extracelluláris terébe. Emellett azonban a tanicyták is termelnek és ürítenek T_3 -at. Patkánykísérletekben nyert adatok arra mutatnak, hogy ez a két forrás egészséges állapotban nagyjából fele-fele arányban járul hozzá az eminentia mediana T_3 -szintjéhez.²² A PVN-ben a hypophysiotrop TRH-neuronok nem termelnek



2. ábra. A hypophysiotrop TRH idegsejtek pajzsmirigyhormon-függő negatív „feedback” szabályozása

Az eminentia medianában a T_3 két forrásból származik: a perifériás vérből, illetve a tanicytis D_2 által előállított T_3 -ból. A hypophysiotrop TRH idegsejtek axonjai az eminentia medianában az MCT8 transzporterén keresztül veszik fel a T_3 -at, ami feltehetően retrográd transzporttal jut el a sejtmagba, ahol gátolja a hypophysiotrop idegsejtek TRH-szintézisét. Engedéllyel a (12) közleményből, módosítva

D₂-t, azonban az eminentia mediana külső zónájában az axonvégződéseik MCT8-transzporter segítségével képesek felvenni a T₃-at.²⁴ Így a hypophysiotrop TRH-idegsejtek az eminentia mediana tanicytákból és a perifériás vérből származó T₃ szintjét képesek érzékelni. Több más hypophysiotrop axontípussal ellentétben, a TRH-tartalmú axonok csak szerény mértékben tartalmaznak D₃-at, így arra vannak programozva, hogy a beáramló T₃-szintet további jelentős intracelluláris moduláció nélkül érzékeljék.²⁴ A tanicyták D₂-termelésének a „feedback” szabályozásban betöltött szerepét jelzi, hogy T₃ kezelt hypothyreoid állatokban, azaz amikor az eminentia mediana T₃-szintje csak a keringő vérből származik, csak a vér igen magas, hyperthyreosisra jellemző T₃-szintje képes normalizálni a TRH-termelést.²² Emellett a D₂-expresszió sejttípus-specifikus kiütésével létrehozott transzgenikus egereken tett megfigyelések is bizonyítják, hogy amennyiben az agyban D₂ csak a tanicytákból termelődik, ez teljes mértékben elegendő a „feedback” szabályozás élettani működéséhez.¹⁶

A tanicyták D₂-termelésének szerepe az alacsony T₃ szindróma kialakulásában rácsáló modellben

Rácsálókban az alacsony T₃ szindróma egyik modellje a bakteriális lipopoliszaccharid (LPS) *i. p.* adagolása, ami a szindróma fertőzés hatására kialakuló jellemzőit hozza létre. Ebben a modellben a szérumban T₃- és T₄-szintjének fokozatos csökkenése figyelhető meg, amit a szérumban TSH-szintjének és a hypophysiotrop idegsejtek TRH-expressziójának csökkenése kísér.^{5, 11, 23} A perifériás PMH-szintek csökkenésével ellentétben a hypothalamusban azonban markánsan eltérő folyamatok mennek végbe. LPS hatására a mediobasalis hypothalamusban (MBH), a hypothalamus tanicytáit magába foglaló régiójában, a D₂ aktivitása közel négyszeres növekedést mutat.¹¹ A D₂-aktivitást a PMH transzkripció és poszttranszlációs mechanizmusokon keresztül is gátolja számos szövetben,²⁰ így felmerülhet, hogy a D₂-aktivitás növekedése a csökkenő PMH-szintekre adott homeosztatikus válasz. Ez a magyarázat azonban egyértelműen cáfolható. Az MBH-beli, LPS által kiváltott D₂-aktivitás-emelkedés időbeli lefutása sajátos jegyeket mutat. Míg a vérben az LPS-kezelést követő 24 órában a PMH-szintek fokozatosan csökkennek, és erre válaszként az agykéregben a D₂-aktivitás fokozatosan emelkedik, a tanicyták D₂-aktivitása 12 órával a kezelést követően a legmagasabb. A tanicyták LPS által kiváltott D₂-szint-emelkedése a perifériás T₄-szint csökkenését kivédő kísérleti körülmények között is megfigyelhető továbbá, ellentétben az agykéregi D₂-aktivitással, aminek emelkedését a T₄-csökkenés gátlása kiküszöböli.¹⁴ Ez arra utal, hogy a tanicyták D₂-aktivitásának fokozódása nem következménye, hanem inkább okozója a PMH-szintek perifériás csökkenésének. Ez az észlelet beleillik abba a jelenleg érvényes elképzelésbe, miszerint az agykéreg D₂-

aktivitásának legfőbb feladata a lokális T₃-szint változtatlanul tartása (homeosztatikus működés), míg ezzel ellentétben a tanicyták D₂-aktivitásának szabályozása elsősorban nem PMH-függő, hanem metabolikus szenzorként működve különböző szignálokat integrálva modulálja a hypothalamus T₃-szintjét, és azáltal a TRH-neuronok negatív „feedback” szabályozását.^{12, 19} A tanicyták D₂-aktivitásának az LPS-hatás közvetítésében játszott szerepét támasztja alá az is, hogy D₂-hiányos transzgenikus egerekben az LPS-kezelés hatására nem csökken a PVN-ben a hypophysiotrop sejtek TRH-expressziója, és ebben az esetben a kezelés a vér PMH-szintjét sem csökkenti.¹⁷ Ezek az adatok arra utalnak, hogy fertőzött állapotban a tanicyták PMH-aktiválásának fokozásán és az így létrejövő hypothalamusspecifikus lokális PMH-szint-emelkedésen keresztül jön létre a HHP-tengely centrális gátlása.

Az elmúlt években jelentős erőfeszítések történtek a tanicytális D₂-aktivitás alacsony T₃ szindrómában létrejövő indukcióját kiváltó tényezők feltárására. Az NF-κB másodlagos hírvivő rendszer a citokinreceptorok, és így az LPS által használt jelátviteli útvonalak egyik fontos eleme. A citokinreceptorok aktivációját követően az NF-κB a célgének szabályozó régiójában található kötőhely(ek)hez kapcsolódva befolyásolja az adott gén kifejeződését.²⁷ Bizonyítást nyert, hogy a D₂-t kódoló patkány és emberi *DIO2* gén transzkripcióját az NF-κB serkenti.¹¹ E faktornak az emberi *DIO2* génre gyakorolt hatása rendkívül jelentős mértékű, a *DIO2* gén egy specifikus kötőhelyén keresztül alakul ki, amelynek mutagenézise megszünteti a serkentő hatást.³⁵ Patkányban azonban a tanicytákból csak viszonylag késői NF-κB-aktiváció figyelhető meg, ami arra utal, hogy az NF-κB az emelkedett D₂-expresszió fenntartásában, és nem elsősorban annak kiváltásában játszik szerepet az LPS-kezelést követően.³¹ Az interleukin-1β szerepét is felvetették ebben a folyamatban, mivel az LPS megemeli az interleukin-1β-szintet a hypothalamusban,⁵ és a citokin agykamrába történő adása csökkenti a keringő T₄ szinteket rácsálókban.²³ Az IL-1-receptorok jelenléte azonban nem igazolt a tanicytákból, így lehetséges, hogy ez a hatás közvetett. Más vizsgálatok rámutattak, hogy a STAT3 és a STAT5 másodlagos hírvivők nem befolyásolják a *DIO2* gént, és az LPS hatására megemelkedő TNF-α-, kortikoszteron- és interleukin-6-szintek sem játszanak szerepet a tanicyták D₂-aktivitásának LPS hatására létrejövő fokozódásában.^{30, 31, 35}

A tanicytákkal ellentétben, a hypophysis pars tuberalisában már az LPS-kezelést követően 3 órával megfigyelhető az NF-κB rendszer aktivitásfokozódása, ami 6 órával az LPS-kezelést követően a pars tuberalis TSH-szintézisének fokozódását eredményezi.³¹ A hypophysis pars tuberalisa az eminentia mediana felszínén helyezkedik el, és közvetlen kapcsolatban áll a tanicyták nyúlványainak végtalpaival. Így a pars tuberalisból ürülő TSH közvetlenül képes hatni a tanicytáakra. A pars tuberalis TSH-termelő sejtjei jelentős

mértékben eltérnek a hypophysis elülső lebenyében található TSH-termelő thyreotrop sejtektől. Míg az elülső lebeny TSH-sejtjeinek fő szabályozói a TRH- és a keringő PMH szint negatív feedback hatása,¹² a pars tuberalis TSH-sejtjei nem termelnek TRH-receptort, és TSH-termelésük nem PMH-függő.³ Fontos továbbá, hogy a pars tuberalisban termelődő TSH glükózilációja olyan TSH-molekulát eredményez, ami lokálisan ugyan képes aktiválni a TSH-receptort, de a keringésbe kerülve inaktívvá válik, mivel macro-TSH komplexet képez immunglobulinokkal vagy albuminnal.²¹ A tanicytáknak vannak TSH-receptorai és szezonális szaporodási ciklusú állapotokban kimutatták, hogy a hosszú nappalos időszakokban a pars tuberalis TSH-termelésének fokozódása serkenti a tanicyták D₂-termelését.²⁹ A TSH-receptor serkentése a cAMP-szintézis fokozásán és a következményes CREB-foszforiláción keresztül aktiválja a *Dio2* gént. Mivel a TSH-szintézis fokozódásával egy időben, 6 órával az LPS-kezelés után, a tanicytákban a CREB-foszforiláció fokozódása figyelhető meg, feltételezhető, hogy a pars tuberalis fokozott TSH-termelése is szerepet játszik a tanicyták D₂-termelésének LPS hatására kialakuló fokozódásában.³¹

A pajzsmirigyhormon-metabolizmus alacsony T₃ szindrómában bekövetkező változásai

A szindrómában, különösen a kezdeti fázisban, fontos szerepet játszik a PMH-inaktivációt katalizáló enzim, a D₃ fokozott működése, ami a T₃ lebontásának katalizálása révén csökkenti a keringő T₃ szintet. A D₃ a T₃ lebontása mellett a T₄-nek rT₃-má történő átalakulását is katalizálja, ami nem képes kötődni a TR-hez. Az rT₃ további bontásában a D₁ enzim játszik fontos szerepet (1. ábra). Mivel az alacsony T₃ szindrómában a D₃ enzim aktivitásának fokozódása mellett a D₁ enzim aktivitásának csökkenése észlelhető, a fokozott rT₃-termelés és e molekula csökkent lebontása a szindróma egyik legelső tüneteként emelkedett rT₃-szintben nyilvánul meg.³³ Az alacsony T₃ szindrómában bekövetkező perifériás PMH-metabolizmust befolyásoló tényezőket a (4) közlemény foglalja össze átfogóan.

Az alacsony T₃ szindróma kezelésének lehetséges módjai

Az alacsony T₃ szindróma kezelésének szükségessége, ill. annak módja a mai napig vitatott. A két egymással szemben álló álláspont egyike a szindrómát egy adaptív, a szervezet számára hasznos és így nem kezelendő folyamatnak tekinti, míg mások szerint az maladaptív, és kezelése segítheti a betegek túlélését.⁸ Az újabb adatok fényében azonban valószínű, hogy az alacsony T₃ szindróma adaptív vagy maladaptív jellege nem ítéltető meg általánosságban, mert az függ a kiváltó tényezőtől és a szindróma fennállásának időtartamától is.

A HHP-tengely éhezés hatására kialakuló gátlása

segíti a szervezetet a túlélésben azáltal, hogy csökkenti az alapanyagcserét, és így optimalizálja az energiaraktárak felhasználását,³³ így természetesen ez az állapot nem igényel kezelést, lehetőleg a táplálékfelvétel elégtelenségét kell megszüntetni.

A súlyos kórképeket kísérő alacsony T₃ szindróma megítélésében célszerűnek tűnik különválasztani az akut, kezdeti stádiumot és a hosszan elhúzódó, súlyos betegség által kiváltott alacsony T₃ szindrómát. Akut stádiumban, például műtétet, súlyos égést vagy szíve-légtelenséget követő első héten kialakuló T₃-szint-csökkenés elsősorban a betegség miatt létrejövő energiahány következménye.³³ Korai parenteralis táplálás kivédi a keringő T₃ szint csökkenését, és normalizálja az rT₃-szintet is. Egy intenzív osztályon kezelt betegekben végzett randomizált klinikai vizsgálat eredménye azonban arra utal, hogy a korai parenteralis táplálás nem segítette a betegek felépülését.⁶ Sőt, a csak enterálisan táplált betegek esetében kevesebb volt a fertőzések száma, ritkábban jelentkeztek májfunkció-eltérések, kevésbé jelentkezett gyengeség és gyorsabb volt a felépülés.^{6, 33} Ezek alapján feltételezhető, hogy a súlyos betegség első hetében kialakuló alacsony T₃ szindróma segíti a felépülést, így kezelést nem igényel.

Ezzel szemben a hosszan tartó, súlyos betegséghez társuló alacsony T₃ szindróma kezelésének szükségességét már többen is felvetik. E betegségekben az alacsony T₃ szindróma jellege is eltér az akut állapotban tapasztaltakhoz képest. Míg a súlyos betegség akut stádiumában kialakuló alacsony T₃ szindrómában a jellemző elváltozás a T₃-szint csökkenése és az rT₃-szint megemelkedése, addig elhúzódó súlyos betegség esetén ehhez a T₄-szint csökkenése is társul, és az alacsony keringő PMH szintek ellenére a TSH-szint csökken vagy változatlanul marad. Még változatlan TSH-szintek mellett is jellemző azonban az éjszakai TSH-szint-emelkedés hiánya.³³ Ezek az elváltozások centrális hypothyreosisra, a TRH-szintézis centrális gátlására utalnak, amit post mortem mintákon végzett vizsgálatok is megerősítettek.¹⁵ Mivel e betegekben a T₄-szint negatívan korrelál a halálozással,⁸ felvetették, hogy a keringő PMH szintek normalizálására lehet szükség. A kis betegmintán elvégzett vizsgálatok azonban nem szolgáltatnak meggyőző érvet a T₄- vagy T₃-kezelés előnyös voltát illetően.³³ E vizsgálatoknak a kis elemszám miatti csekély statisztikai erő mellett az is gyengesége volt, hogy a PMH-pótlás önmagában nem állítja helyre a perifériás PMH-metabolizmust.¹⁹ Így a T₄- vagy T₃-pótlás mellett az rT₃-szint további fokozódása volt megfigyelhető, és T₄-pótlás esetén hyperthyreosisra jellemző T₄-szintek mellett volt csak elérhető a T₃-szint normalizálása.³³

Mivel az alacsony T₃ szindróma egyik kiváltó oka a TRH-szintézis csökkenése, a szindrómát próbálták kezelni TRH adagolásával. Bár a TRH-kezelés megemelte a TSH- és T₄-szinteket a vérben, nem befolyásolta a perifériás PMH-metabolizmust, így az rT₃-szint további emelkedését okozta. Mivel súlyos állapotú be-

tegekben a pulzatis növekedési hormon-szekréció is csökkent,⁹ a TRH-szint beállítása mellett ennek a korrekciója is felmerült. A TRH-kezelés növekedési hormon-terápiával történő kiegészítése következtében a kombinált terápia nemcsak a PMH-szintézist, de a perifériás PMH-metabolizmust is teljes mértékben normalizálta.³⁴ További, nagy mintán elvégzett randomizált klinikai vizsgálatokra lesz szükség ahhoz, hogy a kombinált kezelés hatása a betegek állapotára, és ezáltal az alacsony T₃ szindróma adaptív vagy maladaptív jellege meggyőzően megítélhető legyen.

Az elmúlt évek neurobiológiai vizsgálatai közelebb vittek az alacsony T₃ szindróma kialakulásának hátterében álló hypothalamicus folyamatok megértéséhez, de a jelenség hátterében álló molekuláris jelpályák megértése további erőfeszítéseket igényel. A szindróma régóta vitatott klinikai megítélésében fontos szempont az altípusok pontosabb elkülönítése. Emellett elkerülhetetlenek további, nagy betegmintán elvégzendő klinikai vizsgálatok a kezelés hatásosságának megítéléséhez.

Irodalom

1. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR: Biochemistry, cellular and molecular biology and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endo Rev* 2002; **23**: 38-89.
2. Bochukova E, Schoenmakers N, Agostini M, Schoenmakers E, Rajanayagam O, Keogh JM, Henning E, Reinemund J, Gevers E, Sarri M, Downes K, Offiah A, Albanese A, Halsall D, Schwabe JW, Bain M, Lindley K, Muntoni F, Vargha-Khadem F, Dattani M, Farooqi IS, Gurnell M, Chatterjee K: A mutation in the thyroid hormone receptor alpha gene. *N Engl J Med* 2012; **366**: 243-249.
3. Bockmann J, Bockers TM, Winter C, Wittkowski W, Winterhoff H, Deufel T, Kreutz MR: Thyrotropin expression in hypophyseal pars tuberalis-specific cells is 3,5,3'-triiodothyronine, thyrotropin-releasing hormone, and pit-1 independent. *Endocrinology* 1997; **138**: 1019-1028.
4. Boelen A, Kwakkel J, Fliers E: Beyond low plasma T3: local thyroid hormone metabolism during inflammation and infection. *Endocrine Reviews* 2011; **32**: 670-693.
5. Boelen A, Kwakkel J, Thijssen-Timmer DC, Alkemade A, Fliers E, Wiersinga WM: Simultaneous changes in central and peripheral components of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in lipopolysaccharide-induced acute illness in mice. *J Endocrinol* 2004; **182**: 315-323.
6. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G, Van Cromphaut S, Ingels C, Meersseman P, Muller J, Vlasselaers D, Debaveye Y, Desmet L, Dubois J, Van Assche A, Vanderheyden S, Wilmer A, Van den Berghe G: Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 2011; **365**: 506-517.
7. Crantz FR, Silva JE, Larsen PR: Analysis of the sources and quantity of 3,5,3'-triiodothyronine specifically bound to nuclear receptors in rat cerebral cortex and cerebellum. *Endocrinology* 1982; **110**: 367-375.
8. De Groot LJ: Dangerous dogmas in medicine: the nonthyroidal illness syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1999; **84**: 151-164.
9. De Groot LJ: The Non-Thyroidal Illness Syndrome. Endotext. Vol PMID: 25905425. South Dartmouth (MA) 2015.
10. Docter R, Krenning EP, de Jong M, Hennemann G: The sick euthyroid syndrome: changes in thyroid hormone serum parameters and hormone metabolism. *Clin Endocrinol* 1993; **39**: 499-518.
11. Fekete C, Gereben B, Doleschall M, Harney JW, Dora JM, Bianco AC, Sarkar S, Liposits Z, Rand W, Emerson C, Kacs Kovics I, Larsen PR, Lechan RM: Lipopolysaccharide induces type 2 iodothyronine deiodinase in the mediobasal hypothalamus: implications for the nonthyroidal illness syndrome. *Endocrinology* 2004; **145**: 1649-1655.
12. Fekete C, Lechan RM: Central regulation of hypothalamic-pituitary-thyroid axis under physiological and pathophysiological conditions. *Endocrine Reviews* 2014; **35**: 159-194.
13. Fekete C, Lechan RM: Negative feedback regulation of hypothalamic thyrotropin-releasing hormone (TRH) synthesizing neurons: role of neuronal afferents and type 2 deiodinase. *Front Neuroendocrinol* 2007; **28**: 97-114.
14. Fekete C, Sarkar S, Christoffolete MA, Emerson CH, Bianco AC, Lechan RM: Bacterial lipopolysaccharide (LPS)-induced type 2 iodothyronine deiodinase (D2) activation in the mediobasal hypothalamus (MBH) is independent of the LPS-induced fall in serum thyroid hormone levels. *Brain Res* 2005; **1056**: 97-99.
15. Fliers E, Guldenaar SE, Wiersinga WM, Swaab DF: Decreased hypothalamic thyrotropin-releasing hormone gene expression in patients with nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**: 4032-4036.
16. Fonseca TL, Correa-Medina M, Campos MP, Wittmann G, Werneck-de-Castro JP, Arrojo e Drigo R, Mora-Garzon M, Ueta CB, Caicedo A, Fekete C, Gereben B, Lechan RM, Bianco AC: Coordination of hypothalamic and pituitary T3 production regulates TSH expression. *J Clin Invest* 2013; **123**: 1492-1500.
17. Freitas BC, Gereben B, Castillo M, Kallo I, Zeold A, Egri P, Liposits Z, Zavacki AM, Maciel RM, Jo S, Singru P, Sanchez E, Lechan RM, Bianco AC: Paracrine signaling by glial cell-derived triiodothyronine activates neuronal gene expression in the rodent brain and human cells. *J Clin Invest* 2010; **120**: 2206-2217.
18. Friesema EC, Grueters A, Biebermann H, Krude H, von Moers A, Reeser M, Barrett TG, Mancilla EE, Svensson J, Kester MH, Kuiper GG, Balkassmi S, Uitterlinden AG, Koehrle J, Rodien P, Halestrap AP, Visser TJ: Association between mutations in a thyroid hormone transporter and severe X-linked psychomotor retardation. *Lancet* 2004; **364**: 1435-1437.
19. Gereben B, McAninch EA, Ribeiro MO, Bianco AC: Scope and limitations of iodothyronine deiodinases in hypothyroidism. *Nature Reviews Endocrinol* 2015; **11**: 642-652.
20. Gereben B, Zavacki AM, Ribich S, Kim BW, Huang SA, Simonides WS, Zeold A, Bianco AC: Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. *Endocrine Reviews* 2008; **29**: 898-938.

21. Ikegami K, Liao XH, Hoshino Y, Ono H, Ota W, Ito Y, Nishiwaki-Ohkawa T, Sato C, Kitajima K, Iigo M, Shigeyoshi Y, Yamada M, Murata Y, Refetoff S, Yoshimura T: Tissue-specific posttranslational modification allows functional targeting of thyrotropin. *Cell Reports* 2014; **9**: 801-810.
22. Kakucska I, Rand W, Lechan RM: Thyrotropin-releasing hormone gene expression in the hypothalamic paraventricular nucleus is dependent upon feedback regulation by both triiodothyronine and thyroxine. *Endocrinology* 1992; **130**: 2845-2850.
23. Kakucska I, Romero LI, Clark BD, Rondeel JM, Qi Y, Alex S, Emerson CH, Lechan RM: Suppression of thyrotropin-releasing hormone gene expression by interleukin-1-beta in the rat: implications for nonthyroidal illness. *Neuroendocrinology* 1994; **59**: 129-137.
24. Kallo I, Mohacsik P, Vida B, Zeold A, Bardoczi Z, Zavacki AM, Farkas E, Kadar A, Hrabovszky E, Arrojo EDR, Dong L, Barna L, Palkovits M, Borsay BA, Herczeg L, Lechan RM, Bianco AC, Liposits Z, Fekete C, Gereben B: A novel pathway regulates thyroid hormone availability in rat and human hypothalamic neurosecretory neurons. *PLoS One* 2012; **7**: e37860
25. Larsen PR, Ingbar S: The Thyroid. In: Wilson, Foster, eds. *Textbook of Endocrinology*. 8 ed. Philadelphia: W. B. Saunders, Co.; 1992; 357-487.
26. McIver B, Gorman CA: Euthyroid sick syndrome: an overview. *Thyroid* 1997; **7**: 125-132-
27. Meffert MK, Baltimore D: Physiological functions for brain NF-kappaB. *Trends Neurosci* 2005; **28**: 37-43.
28. Mohacsik P, Zeold A, Bianco AC, Gereben B: Thyroid hormone and the neuroglia: both source and target. *J Thyroid Res* 2011; **2011**: 215718.
29. Nakao N, Ono H, Yamamura T, Anraku T, Takagi T, Higashi K, Yasuo S, Katou Y, Kageyama S, Uno Y, Kasukawa T, Iigo M, Sharp PJ, Iwasawa A, Suzuki Y, Sugano S, Niimi T, Mizutani M, Namikawa T, Ebihara S, Ueda HR, Yoshimura T: Thyrotrophin in the pars tuberalis triggers photoperiodic response. *Nature* 2008; **452**: 317-322.
30. Sanchez E, Singru PS, Fekete C, Lechan RM: Induction of Type 2 Iodothyronine Deiodinase (D2) in the Mediobasal Hypothalamus (MBH) by Bacterial Lipopolysaccharide (LPS): Role of Corticosterone. *Endocrinology* 2008; **149**: 2484-2493.
31. Sanchez E, Singru PS, Wittmann G, Nouriel SS, Barrett P, Fekete C, Lechan RM: Contribution of TNF-alpha and nuclear factor-kappaB signaling to type 2 iodothyronine deiodinase activation in the mediobasal hypothalamus after lipopolysaccharide administration. *Endocrinology* 2010; **151**: 3827-3835.
32. Tu HM, Kim SW, Salvatore D, Bartha T, Legradi G, Larsen PR, Lechan RM: Regional distribution of type 2 thyroxine deiodinase messenger ribonucleic acid in rat hypothalamus and pituitary and its regulation by thyroid hormone. *Endocrinology* 1997; **138**: 3359-3368.
33. Van den Berghe G: Non-thyroidal illness in the ICU: a syndrome with different faces. *Thyroid* 2014; **24**: 1456-1465.
34. Van den Berghe G, de Zegher F, Baxter RC, Veldhuis JD, Wouters P, Schetz M, Verwaest C, Van der Vorst E, Lauwers P, Bouillon R, Bowers CY: Neuroendocrinology of prolonged critical illness: effects of exogenous thyrotropin-releasing hormone and its combination with growth hormone secretagogues. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83**: 309-319.
35. Zeold A, Doleschall M, Haffner MC, Capelo LP, Menyhart J, Liposits Z, da Silva WS, Bianco AC, Kacs Kovics I, Fekete C, Gereben B: Characterization of the nuclear factor-kappa B responsiveness of the human dio2 gene. *Endocrinology* 2006; **147**: 4419-4429.

Levelezési cím: Dr. Gereben Balázs, Dr. Fekete Csaba
 MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet
 1083 Budapest, Szigony utca 43.
 Tel.: 1-210-9946; Fax: 1-210-9961
 e-mail: gereben.balazs@koki.mta.hu, feke.te.csaba@koki.mta.hu

ÖRÖKLETES PHAECHROMOCYTOMÁK ÉS PARAGANGLIOMÁK MOLEKULÁRIS GENETIKAI VIZSGÁLATÁVAL SZERZETT HAZAI TAPASZTALATOK

*Dr. Patócs Attila^(1, 2, 3), Dr. Igaz Péter⁽²⁾, Tőke Judit⁽²⁾, Dr. Lendvai Nikolett⁽²⁾, Sarkadi Balázs (oh)⁽²⁾,
Dr. Grolmusz Vince⁽¹⁾, Dr. Butz Henriett⁽⁴⁾, Dr. Tóth Géza⁽⁵⁾, Németh Kinga⁽²⁾, Dr. Gláz Edit⁽²⁾, Dr. Kiss Róbert⁽²⁾,
Dr. Pusztai Péter⁽²⁾, Dr. Sárman Beatrix⁽²⁾, Dr. Reismann Péter⁽²⁾, Dr. Szücs Nikolette⁽²⁾, Dr. Tóth Miklós⁽²⁾,
Dr. Rácz Károly^(2, 4)*

*(1) Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem, „Lendület” Örökletes Endokrin Daganatok
Kutatócsoport*

(2) Semmelweis Egyetem II sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

(3) Semmelweis Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézet, Budapest

(4) Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

(5) Markhot Ferenc Megyei Kórház, Eger

ÖSSZEFOGLALÁS: Az örökletes endokrin tumor szindrómák közös jellemzője a különböző szerveket érintő daganatok specifikus társulása és családi halmozódása. A sporadikus esetekhez képest az örökletes daganatok fiatalabb életkorban jelentkeznek, nagyon gyakran multiplex előfordulásúak és gyakrabban recidiválnak. A Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar II. Sz. Belgyógyászati Klinikáján 18 éve kezdték el az örökletes endokrin daganatok genetikai hátterének kutatását, és a genetikai szűrőmódszerek klinikai diagnosztikába való bevezetését. Jelen tanulmányban örökletes phaeochromocytomában, ill. paragangliomában szenvedő hazai betegekben végzett genetikai vizsgálatok bemutatásával tekintik át a szerzők a tudományterület fejlődését, és azokat az új ismereteket, amelyek a klinikai betegellátás számára is jelentősek. Végül a jelenkor ígéretes kutatási irányai közül röviden vázolják az új generációs szekvenálás és az epigenetikai biomarker kutatások eredményeit, amelyek az örökletes phaeochromocytoma/paraganglioma diagnosztikája és kezelése terén a közeli jövőben hasznosítható eszközökké válhatnak.

Kulcsszavak: *phaeochromocytoma, paraganglioma, örökletes endokrin tumor szindróma, új generációs szekvenálás, epigenetikai biomarker*

Patócs A, Igaz P, Tőke J, Lendvai N, Sarkadi B, Dr. Grolmusz V, Butz H, Tóth G, Németh K, Gláz E, Kiss R, Pusztai P, Sárman B, Reismann P, Szücs N, Tóth Miklós, Rácz K: MOLECULAR GENETICS OF HEREDITARY PHEOCHROMOCYTOMAS AND PARAGANGLIOMAS BASED ON THE EXPERIENCE OF A SINGLE CENTER

SUMMARY: *Hereditary endocrine tumor syndromes are characterized by the presence of tumors derived from organs typically affected in the given syndrome, as well as by the familial occurrence of the disease. These hereditary tumors manifest themselves in younger age, and they are more frequently multiple and recurring as compared to sporadic tumors. Studies on the genetic background and implementation of genetic screening tests into the diagnostic workup of hereditary endocrine tumors were started 18 years ago at the 2nd Department of Medicine, Semmelweis University. In this paper the authors review advances in this research field and their impact on clinical management, exemplified by a summary of genetic test results obtained by the authors in patients with hereditary pheochromocytomas and/or paragangliomas. Finally, the authors shortly outline novel promising areas including clinical application of advanced technologies such as next generation sequencing and epigenetic biomarker research, which may prove to be valuable tools in clinical management of patients with hereditary pheochromocytomas and/or paragangliomas in near future.*

Keywords: *phaeochromocytoma, paraganglioma, hereditary endocrine tumor syndrome, new generation sequencing, epigenetic biomarker*

Magy Belorv Arch 2016; 69: 83–92.

A phaeochromocytoma a mellékvesévelő chromaffin sejteiből kiinduló catecholamintermelő daganat. Chromaffin sejtek a mellékvesén kívül egyéb szervekben is előfordulnak, mint például az arteria carotis mentén, az aorta kemoreceptoráiban, a szimpatikus és paraszimpatikus ganglionokban, valamint a Zuckerkandl-szervben. Az extraadrenalisan elhelyezkedő chromaffin sejtekből kiinduló tumorok anatómiai elhelyezkedésüktől függően lehetnek paragangliomák, ill. glomustumörök. Az extraadrenalis paragangliomák szöveti szerkezete a phaeochromocytomához hasonló, átmérőjük általában kisebb, mint 5 cm, és súlyuk kisebb, mint 40 gramm. Leggyakrabban a hasüregben a szimpatikus ganglionokban helyezkednek el. A mellkasban elhelyezkedő paragangliomák legtöbbször a hátsó mediastinumban, a szimpatikus törzshöz csatlakozva fordulnak elő.²⁷ A szimpatikus ganglionokból kiinduló extraadrenalis paragangliomák közül a Zuckerkandl-szerv daganata a leggyakoribb, míg a paraszimpatikus ganglion eredetű paragangliomák legfontosabb képviselője a carotistest-tumor (utóbbit chemodectomának, glomustumornak vagy „nonchromaffin” paragangliomának is nevezik).

A phaeochromocytoma ritka daganat, hypertóniás betegek körében gyakorisága kevesebb, mint 1%. Ritkasága ellenére jelentőségét hangsúlyozza, hogy korai felismerése és műtéti eltávolítása esetén a betegek döntő többségében végleges gyógyulás érhető el, míg a fel nem ismert phaeochromocytoma súlyos vagy végzetes szövődményekhez (szívizominfarktus, stroke, uraemia), esetleg halálhoz vezet. A betegség kórisméje gyakran nem könnyű, mert a tünetek sok egyéb kórképet utánozhatnak. Részben a megtévesztő klinikai tünetek magyarázhatják, hogy a diagnózis megállapításakor a phaeochromocytomás betegekben gyakran súlyos, irreverzibilis szervi elváltozások mutathatók ki. Kórbonctani adatok szerint a phaeochromocytomák 30–60%-át klinikailag nem ismerik fel.²¹

A felnőttekhez hasonlóan gyermekkori hypertóniák hátterében is kb. 1%-ban mutatható ki phaeochromocytoma. A gyermekkori phaeochromocytomák 24%-a kétoldali,^{2, 16} az ilyen esetek döntő többsége örökletes szindróma részjelensége. Felnőttekhez képest az extraadrenalis phaeochromocytoma is gyakoribb gyermekekben. Gyermekekben a phaeochromocytoma és neuroblastoma elkülönítésében fontos szerepe van a dopamin- és dopaminmetabolit-vizsgálatnak; a vizeletben megnövekedett dopamin-, ill. homovanillinsav- (HVA-) mennyiség neuroblastomára utal.

A phaeochromocytomák 10%-ában a sebészi eltá-

volítás után helyi recidíva, 5%-ában nyirokcsomó- vagy szervi metasztázis alakul ki. A malignitás megítélésében a szövettani vizsgálat erősen korlátozott értékű. A metasztázist adó daganatok az átlagosnál kisebb sejtekből állnak, és a sejtmagokban gyakoribb a Ki-67 proliferációs marker pozitivitás. Legtöbb esetben azonban a dignitás kérdését a daganat biológiai viselkedése dönti el. Jelenleg nem ismert egyetlen olyan szövettani vagy biokémiai jelző sem, amellyel a malignus és benignus phaeochromocytoma elkülöníthető lehetne.²

A molekuláris genetikai vizsgáló módszerek fejlődése és klinikai alkalmazásuk terjedése a phaeochromocytoma és paraganglioma genetikai hátterének kutatása terén is jól nyomon követhető. Monogénis kórképek esetén a klinikumban a hagyományos genetikai vizsgálatok során egy adott gén, vagy annak bizonyos exonjai mutációvizsgálatát végzik polimeráz láncreakciót (PCR) követő bidirekcionális Sanger-szekvenálással. Ezek a vizsgálatok költségesek, és több gén vizsgálatának szükségessége esetén hosszú ideig tartanak. Phaeochromocytomával, ill. paragangliomával járó örökletes endokrin tumor szindrómák hátterében napjainkig 14 különböző gén betegséget okozó szerepét igazolták, ezért a szindrómákhoz társuló egyéb daganatok (1. táblázat), ill. azok családi előfordulása komoly segítséget jelent a vizsgálandó gének sorrendjének megtervezésében. Nem hagyhatók figyelmen kívül azonban azok a megfigyelések, amelyek szerint sporadikusnak tűnő phaeochromocytomában, ill. paragangliomában szenvedő betegekben is jelen lehetnek betegséget okozó génmutációk,²⁵ amelyek azonosítása – a lehetséges betegséget okozó gének nagy száma miatt^{1, 3, 5, 6, 8, 9, 15, 20, 26, 32, 36, 37} (2. táblázat) – komoly kihívást jelenthet a vizsgálatok jelentős költség- és munkaigénye miatt. Valószínűnek tartható, hogy a modern technológiai fejlesztések, mint az új generációs szekvenálás klinikai diagnosztikai bevezetésével a közeli jövőben a phaeochromocytomával, ill. paragangliomával járó örökletes endokrin tumor szindrómák genetikai diagnózisa felgyorsítható és költségkímélőbbé tehető.

A Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar II. Sz. Belgyógyászati Klinikáján 18 éve kezdtük el az örökletes endokrin daganatok genetikai hátterének kutatását és a genetikai szűrőmódszerek klinikai diagnosztikába való bevezetését. Jelen tanulmányban a phaeochromocytomával, ill. paragangliomával járó örökletes endokrin tumor szindrómák jellemzőinek áttekintése után bemutatjuk a hazai betegekben végzett

Rövidítések: MEN = multiplex endokrin neoplasia; NGS = új generációs szekvenálás; NF1 = neurofibromatosis 1-es típusa; *NF1* = neurofibromatosis 1-es típusáért felelős gén; PCR = polimeráz láncreakció; *RET* = rearranged during transfection gén; *SDHA* = szukcinát-dehidrogenáz alfa-alegységet kódoló gén; *SDHAF2* = szukcinát-dehidrogenáz komplexhez asszociált fehérje; *SDHB* = szukcinát-dehidrogenáz B-alegységet kódoló gén; *SDHC* = szukcinát-dehidrogenáz C-alegységet kódoló gén; *SDHD* = szukcinát-dehidrogenáz D-alegységet kódoló gén; SSCP = egyláncú DNS konformációs vizsgálat (single strand conformational polymorphism); *TMEM127* = transzmembrán protein 127; VHL = von Hippel–Lindau-szindróma

1. táblázat. Örökletes phaeochromocytomával járó endokrin tumor szindrómák

	Daganatok és egyéb eltérések	Betegségkódoló gén
Multiplex endokrin neoplasia 2-es típus	medullaris pajzsmirigyrák phaeochromocytoma mellékpajzsmirigy-adenoma	<i>RET</i>
von Hippel-Lindau-szindróma	haemangioblastoma világossejtes veserák phaeochromocytoma pancreas szigetsejtes daganat vese- és pancreascysták	<i>VHL</i>
Paraganglioma/ phaeochromocytoma	phaeochromocytoma paraganglioma glomustumor	<i>SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, MDH2, SDHD, FH, MAX, TMEM127</i>
Neurofibromatosis 1-es típusa	neurofibromák (bőr és bél) café-au-lait foltok Lisch-csomók (irisneurofibroma) opticus glioma központi idegrendszeri daganatok gastrointestinalis stromalis tumor carcinoid tumor phaeochromocytoma	<i>NF1</i>
Sclerosis tuberosa	angiomyolipoma hipopigmentált maculák vesecysták hamartómák ritkán phaeochromocytoma	<i>TSC1, TSC2</i>

NF1: neurofibromatosis 1-es típusáért felelős gén; *SDH*: szukcinát-dehidrogenáz alegységeit kódoló gének;
TSC1, TSC2: hamartint és tuberint kódoló gének; *VHL*: von Hippel-Lindau-betegség

genetikai vizsgálataink eredményeit. Ezt követően röviden vázoljuk az új generációs szekvenálás és az epigenetikai biomarker kutatások eredményeit, amelyek az örökletes phaeochromocytoma/paraganglioma diagnosztikája és kezelése terén a közeli jövőben használható eszközökké válhatnak.

Multiplex endokrin neoplasia 2-es típusa (MEN2)

A multiplex endokrin neoplasia 2-es típusában (MEN2) a leggyakoribb daganat a medullaris pajzsmirigyrák, ami mutációhordozó betegekben a 40 éves életkor eléréséig csaknem minden esetben kialakul. Pheochromocytoma a MEN2 szindrómás betegek mintegy felében, míg elsődleges hyperparathyreosis a betegek 10–20%-ában fordul elő. A betegség legsúlyosabb klinikai megjelenéssel járó MEN2B altípusában medullaris pajzsmirigy-carcinomán és phaeochromocytomán kívül jellegzetes fenotípuseltérések is megfigyelhetők (marfanoid alkat, nyálkahártya-neurinomák). A MEN2 szindrómát a *RET* protoonkogén aktíváló csírasejtes mutációi okozzák.

Klinikánkon a *RET* protoonkogén molekuláris genetikai vizsgálatát 1998-ban kezdtük be. Ez volt az első olyan genetikai vizsgálat, amelynek bevezetésével a Klinika felzárkózott azon centrumok sorába, amelyek elsők között nyújtottak teljes körű diagnosztikai szolgáltatást a betegségben szenvedők és vérrokon családtagjaik számára. A MEN2 szindrómát okozó génmutációk a *RET* protoonkogén 10., 11., 13., 14., 15. és 16. exonjain fordulnak elő; kimutatásukra kezdetben a fenti exonokra specifikus polimeráz láncreakciót (PCR) követően egyláncú DNS konformációs vizsgálatot (single strand conformational polymorphism, SSCP) használtunk. A módszerrel nyert eredmények megerősítették azokat a szórványos irodalmi adatokat, amelyek szerint a vizsgálat érzékenysége nem éri el a 100%-ot,¹⁹ ezért a *RET* protoonkogén mutációk vizsgálatát jelenleg direkt szekvenálással végezzük.

Irodalmi adatok és saját vizsgálataink is igazolták, hogy a *RET* protoonkogén mutáció vizsgálatnak az érintett betegekben és a vérrokon családtagokban a MEN2 szindróma diagnózisán kívül a betegség prognózisának megítélésében is jelentős szerepe van. *RET*

2. táblázat. Örökletes phaeochromocytomák és paragangliomák háttérében álló gének és felfedezésük éve

Szindróma	Gén	Azonosítás éve
Neurofibromatosis 1-es típus	NF1	1990
von Hippel-Lindau	VHL	1993
MEN2	RET	1994
PGL1	SDHD	2000
PGL4	SDHB	2000
PGL3	SDHC	2001
Phaeo, neuroblastoma, tüdő-cc.	KIF1Bbeta	2008
Paraganglioma, erythrocytosis	PHD2	2008
PGL2	SDHAF2	2010
Phaeo, paraganglioma	TMEM127	2010
Phaeo, paraganglioma	SDHA	2011
Phaeo, paraganglioma	MAX	2011
Phaeo	FH	2014
Phaeo	MDH2	2015

Phaeo: phaeochromocytoma; PGL: paraganglioma

protoonkogén mutációt hordozókban a medullaris pajzsmirigy-carcinoma csaknem 100%-os penetranciája miatt preventív teljes pajzsmirigy-eltávolítás indokolt. A legagresszívabb és legkorábban kialakuló medullaris pajzsmirigy-carcinomát okozó mutációk esetén a preventív pajzsmirigyműtétet már csecsemőkorban javasolt elvégezni. A preventív thyreoidectomia javasolt időpontját Brandi és mtsai közleménye nyomán a 3. táblázat mutatja be.⁴

A MEN2 szindrómához társuló phaeochromocytomák a sporadikus esetekhez képest fiatalabb korban jelentkeznek (a kórisme időpontjában a betegek átlagos

életkora sporadikus esetben 46 év, MEN2A szindrómában 37 év, MEN2B szindrómában 32 év). Évenkénti katecholamin- és/vagy katecholaminmetabolit-vizsgálattal a phaeochromocytoma a betegek többségében még a magas vérnyomás megjelenése előtt kiszűrhető. A MEN2 szindrómához társuló phaeochromocytoma a betegek 68–75%-ában kétoldali; az egyik és másik oldali phaeochromocytoma diagnózisa közötti idő 0–20 év lehet. MEN2 szindrómás betegen egyoldali phaeochromocytoma eltávolítása után évenként ismételt szűrés javasolt. MEN2 szindrómában az extraadrenalis és malignus phaeochromocytoma ritka.

Munkacsoportunk részvételével egy nemzetközi együttműködésben végzett vizsgálat arra a kérdésre kereste a választ, hogy a phaeochromocytoma sebészi kezelése során a mellékvese-megtartó műtét milyen következményekkel jár a hosszú távú morbiditásra. A vizsgálat összesen 1210 MEN2 szindrómás beteg adatait elemezte, közülük 552 beteg szenvedett phaeochromocytomában. Hagyományos adrenalectomia a betegek 79%-ában (438 beteg), míg mellékvese-megtartó műtét a betegek 21%-ában (114 beteg) történt. A nyomon követés időtartama alatt (6–13 év) az adrenalectomián átesett betegek 2%-ában, míg a mellékvese megtartásával operált betegek 3%-ában alakult ki daganatrecidíva. A kétoldali phaeochromocytoma miatt operált 339 betegben a műtét utáni mellékvesekéreg-elégtelenség gyakoriságának vizsgálata kimutatta, hogy kétoldali adrenalectomia esetén a betegek 86%-ában, míg a kétoldali mellékvese-megtartó műtéttel operált betegek 43%-ában alakult ki kortikoszteroidkezelést igénylő hypadrenia.⁷ Ezek az eredmények kétoldali phaeochromocytomában szenvedő betegekben a hagyományos adrenalectomiához képest a mellékvese-megtartó műtét előnyét igazolták.

A MEN2A szindróma harmadik komponense, az elsődleges hyperparathyreosis ritka, és gyakran tünetszegény hypercalcaemia formájában nyilvánul meg, de ritkán súlyosabb tünetek is előfordulhatnak (vesekövesség, osteitis fibrosa cystica).

3. táblázat. A preventív thyreoidectomia javasolt ideje különböző RET protoonkogén mutációk esetén (Brandi és mtsai, 2001. nyomán)

Medullaris pajzsmirigy-carcinoma	Érintett kodonok	A műtét javasolt időpontja
I. Legagresszívabb, csecsemőkorban kialakulhat	883, 918, 922	6 hónap
II. Közepesen agresszív, kisgyermekkorban kialakulhat	609, 611, 618, 620, 634	5 év
III. Legkevésbé agresszív, előzőekhez képest későbbi életkorban alakulhat ki	768, 790, 791, 804, 891	10 év vagy rendszeres klinikai vizsgálatok után

MEN2 szindrómában fontos genotípus-fenotípus összefüggések ismertek,⁴ amelyekhez munkacsoportunk is több felismeréssel járult hozzá.^{17–19, 24} Az alábbiakban a hazai betegekben felismert új MEN2 fenotípusokat ismertetjük.

Korábbi irodalmi adatok azt jelezték, hogy a *RET* protoonkogén 10-es exon TGC609TCC (Cys609Ser) mutációjához nem társul phaeochromocytoma. Munkacsoportunk egy MEN2 szindrómás család 3 generációba tartozó tagjainak vizsgálatával igazolta, hogy ez a mutáció is okozhat phaeochromocytomát. Ezért a Cys609Ser mutációt hordozó személyekben phaeochromocytoma irányában is rendszeres szűrést kell végezni.¹⁸

Kétoldali phaeochromocytomában és elsődleges hyperparathyreosisban szenvedő 46 éves nőbetegben 10-es exon TGC611TAC (Cys611Tyr) mutációt igazoltunk. Bár a szérumkalcitonin-vizsgálat enyhén emelkedett volt, medullaris pajzsmirigy-carcinomát ismételt vizsgálatokkal sem lehetett kimutatni.¹⁷ A ritka eset arra hívja fel a figyelmet, hogy a *RET* protoonkogén mutáció szűrés medullaris pajzsmirigy-carcinomával nem társuló phaeochromocytoma esetén is indokolt lehet.

Munkacsoportunk publikálta az első tanulmányt, amely igazolta, hogy a korábban patogén eltérésnek tartott *RET* protoonkogén 14-es exon Ser836Ser polymorfizmusnak nincs szerepe a medullaris pajzsmirigy-carcinoma kialakulásában. Négy generáció 80 tagjából álló nagy családban a Val804Leu mutáció és a Ser836Ser variáns koszegregációjával igazoltuk, hogy kizárólag a Val804Leu mutációt hordozó családtagokban alakult ki medullaris pajzsmirigy-carcinoma. A Val804Leu mutáció lassú progressziójú, enyhe lefolyású betegséggel társult.^{30, 31}

Nemzetközi konzorciumi együttműködés keretén belül részt vettünk az egyik leggyakoribb MEN2A szindrómát okozó *RET* protoonkogén 11-es exon Cys634Trp mutáció klinikai fenotípusának jellemzésében. A vizsgálat eredményei szerint a mutációt hordozó egyénekben a phaeochromocytoma penetranciája 30 éves életkorig 52%, míg 50 éves életkorig 83%. A mutációt hordozók 7%-ában a phaeochromocytoma megelőzte a medullaris pajzsmirigy-carcinoma kialakulását, és a betegek 9%-ának halálát phaeochromocytoma okozta. Részt vettünk a *RET* protoonkogén 10-es exon mutációkhoz társuló fenotípus jellegzetességeinek vizsgálatában, amelybe 15 ország 27 endokrin centrumából összesen 340 10-es exon mutációt hordozó beteget vontak be. Pheochromocytoma a betegek mindössze 15%-ában fordult elő, ami 10-es exon mutáció esetén a phaeochromocytoma alacsony penetrációjára utal.¹² Ezek az eredmények rámutatnak arra, hogy a MEN2 szindróma ritka előfordulása miatt a genotípus és a klinikai fenotípus közötti összefüggések

feltárása szükségessé teszi a betegekkel foglalkozó centrumok együttműködését.

von Hippel–Lindau-szindróma

A von Hippel–Lindau szindrómát (VHL) a 3. kromoszóma rövid karján (3p25-26) elhelyezkedő tumorszuppresszor *VHL* gén mutációi vagy a gén deléciója okozza. Öröklődése autoszomális domináns; phaeochromocytomán kívül retinaangiomával, cerebrolis haemangioblastomával, vesecarcinomával, vese- és pancreascystával jár. Phaeochromocytoma a betegek 7–20%-ában fordul elő, ami gyakran tünetmentes, és mindkét mellékvesét érinti. A VHL szindróma egyes komponenseinek jelenléte, ill. hiánya alapján 1-es, 2A, 2B és 2C altípusokat különíthetünk el. A VHL 2C altípusban phaeochromocytomán kívül nincs egyéb eltérés.^{2, 27}

Munkacsoportunk a *VHL* gén diagnosztikai célú vizsgálatát a 2000-es évek elején vezette be. A betegség okozó *VHL* gén eltérések többsége aminosavcserével járó mutáció, de az esetek 10–15%-ában a gén nagy szakaszának hiányával járó ún. nagy deléció fordul elő.^{13, 14, 29} A nagy deléciók kimutatása PCR-reakciót követő Sanger-szekvenálással nem lehetséges. Munkacsoportunk elsőként vezette be hazánkban a *VHL* gén nagy delécióinak kimutatására a multiplex ligációs próba amplifikálást és a kvantitatív valós idejű PCR-t.¹⁴ Laboratóriumunkban genetikai vizsgálattal igazolt 11 VHL szindrómás család közül négy családban igazoltuk a *VHL* gén nagy delécióját;²⁸ hagyományos Sanger-szekvenálás alkalmazásával ezen családok tagjaiban a betegségért felelős génhiba felderítetlen maradt volna.

Látszólag sporadikus phaeochromocytomában szenvedő betegek körében végzett vizsgálatainkkal négy betegben mutattunk ki betegség okozó *VHL* gén mutációt, melyek közül egy mutációt korábban még nem ismertettek a nemzetközi irodalomban (4. táblázat).¹³

Neurofibromatosis 1-es típusa

A neurofibromatosis 1-es típusát (von Recklinghausen-betegség) a bőrön kialakuló neurofibromák és pigmentált, „tejeskávészerű” foltok, irishamartómák (Lisch-csomók) jellemzik. A betegséghez nervus opticus glioma, phaeochromocytoma, carcinoid tumor és gastrointestinalis stromalis tumor társulhat. A leggyakoribb autoszomális dominánsan öröklődő betegség, gyakorisága 1 : 3500. Az esetek mintegy fele sporadikusan fordul elő, amit a betegségért felelős *NF1* tumorszuppresszor gén nagy mutációs hajlama magyaráz. Az *NF1* gén a 17. kromoszómán található (17q11.2), a gén által kódolt fehérje a *ras* onkogén szabályozásában vesz részt. Neurofibromatosis 1-es típusában szenvedő betegek mintegy 5%-ában fordul elő phaeochromocytoma, azonban hypertóniás *NF1* betegekben a phaeochromocytoma gyakorisága akár az 50%-ot is elérheti.

4. táblázat. Látszólag sporadikus phaeochromocytomában/paragangliomában szenvedő betegekben kimutatott betegségkókozó génmutációk

Eset	Életkor (év)	Manifesztáció	Gén/Mutáció
1	35	Phaeochromocytoma (recidiváló)	RET: Cys634Trp
2	45	Phaeochromocytoma (bilateralis)	RET: Cys611Tyr
3	31	Phaeochromocytoma, később medullaris pajzsmirigy-carcinoma	RET: Cys634Trp
4	23	Phaeochromocytoma (bilateralis)	RET: Cys634Tyr
5	13	Phaeochromocytoma (malignus, bilateralis)	VHL: Arg79Gly *
6	55	Phaeochromocytoma	VHL: Tyr156Cys
7	25	Phaeochromocytoma	VHL: Arg167Gln
8	50	Phaeochromocytoma	VHL: Leu63Pro
9	31	Phaeochromocytoma	NF1 **
10	31	Phaeochromocytoma	NF1 **
11	33	Paraganglioma (intraabdominalis + fej-nyak) malignus	SDHB: Cys253Tyr
12	32	Paraganglioma (intraabdominalis + fej-nyak) malignus	SDHB: Cys196Gly *
13	31	Paraganglioma (intraabdominalis + fej-nyak)	SDHB: c.586T>C Cys196Arg*
14	30	Paraganglioma (intraabdominalis) multiplex, malignus	SDHB: Cys243Tyr*
15	19	Phaeochromocytoma + világossejtes veserák	SDHB: Gly203Stop*
16	37	Paraganglioma (fej-nyak)	SDHB: c.286+1G/A,
17	24	Paraganglioma (intraabdominalis)	SDHB: Arg217Cys
18	62	Paraganglioma (fej-nyak)	SDHC: ivs+1G/T
19	56	Paraganglioma (fej-nyak)	SDHC: ivs+1G/T
20	32	Paraganglioma (intraabdominalis + fej-nyak)	SDHD: c.147-148 insA
21	51	Phaeochromocytoma (bilateralis) Paraganglioma (intraabdominalis + fej-nyak)	TMEM127: Leu155Stop*
22	22	Phaeochromocytoma egyoldali	TMEM127: Cys140Tyr
23	47	Phaeochromocytoma bilateralis	TMEM127: c572delC

* munkacsoportunk által felfedezett új mutációk

** ?

Örökletes paraganglioma szindrómák

Paragangliomák intraabdominalisan, intrathoracalisan vagy a fej-nyak régióban fordulnak elő. Az örökletes esetek gyakorisága különböző populációkban eltérő, az összes eset 10–50%-át teszik ki.²⁵ Klinikai tüneteik változatosak, a fej-nyak paragangliomák általában hormonálisan inaktív daganatok, leggyakrabban kompressziós tüneteket okoznak. Az intraabdominalis és intrathoracalis paragangliomák katecholaminokat termelnek, és a phaeochromocytomához hasonló tüneteket okozhatnak.

A familiáris megjelenésű paragangliomák 50–70%-ában a sejtmagban kódolt *SDHB*, *SDHC* és *SDHD* gének csírasejtes mutációit lehet igazolni. Az *SDH* génnek a szukcinát-dehidrogenáz enzim alegységeit kódolják. A családi halmozódást mutató eseteken kívül a látszólag sporadikus esetek 25–30%-ában mutatható ki valamelyik *SDH* gén eltérése. A csírasejtes mutációk típusai különbözőek; az *SDHB* és *SDHC* géneken kb. egyenlő arányban fordul elő csonkolt fehérjét eredmé-

nyező és misszensz mutáció, míg az *SDHD* génen gyakoribb a csonkolt fehérjét okozó mutáció.

Munkacsoportunk 2002 óta végzi az *SDHB*, *SDHC* és *SDHD* gének mutációvizsgálatát. Első genetikailag igazolt, örökletes paragangliomában szenvedő betegünk egy fiatal férfi volt, aki intraabdominalis paragangliomában és glomustumorban szenvedett.²² Ezt követően további 81, látszólag sporadikus paraganglioma, ill. phaeochromocytoma miatt vizsgált betegben végeztük el az *SDH* gének mutációanalízisét, és közülük kilenc betegben mutattunk ki betegséget okozó géneltérést (4. táblázat). A 2010-ben felfedezett *TMEM127* gén mutációanalízisét is bevezettük, és eddig három betegben igazoltunk betegségkókozó *TMEM127* gén mutációt.

Örökletes paraganglioma szindrómákban nagyszámú genotípus-fenotípus összefüggés ismert. *SDHD* gén mutációk esetén azonos gyakorisággal fordul elő intraabdominalis és fej-nyak paraganglioma, míg *SDHC* gén mutációkat napjainkig csak fej-nyak paragangliomában szenvedő betegekben mutattak ki.²⁵

5. táblázat. Látszólag sporadikus phaeochromocytomában/paragangliomában szenvedő betegek klinikai jellemzői

Betegségokozó gén	Életkor (év)	Recidiváló vagy malignus	Kétoldali vagy többgócú
<i>RET</i> (n = 4)	33,5 (23–45)	1/4 (25%)	2/4 (50%)
<i>VHL</i> (n = 4)	36 (13–55)	2/4 (50%)	1/4 (25%)
<i>SDHD</i> (n = 1)	32	0	1/1 (100%)
<i>SDHC</i> (n = 2)	41,5 (40–43)	0	1/2 (50%)
<i>SDHB</i> (n = 7)	30,7 (19–38)	3/7 (50%)	5/7 (75%)
<i>TMEM</i> (n = 3)	41,7 (22–51)	0/4 (0%)	3/4 (75%)
<i>NF1</i> (n = 2)	31	0/2 (0%)	0/2 (0%)
Genetikai eredetű (n = 23)	35,4 (13–70)	6/23 (26%)	13/23 (56%)
Sporadikus (n = 70)	40,4 (13–78)	11/78 (14%)	3/78 (0,4%)
Összesen (n = 93)	38,8 (13–78)	17/93 (18,2%)	16/93 (17,2%)

Különösen rossz prognózissal járnak az *SDHB* gén mutációi a betegségben gyakori malignus paraganglioma miatt. Az 5. táblázat saját vizsgálataink eredményeit mutatja be; hét hazai *SDHB* mutációt hordozó beteg közül három beteg szenvedett malignus paragangliomában, közülük két beteg halálát okozva.

Az SDH gén mutációk és a daganatképződés mechanizmusa még nem egyértelműen tisztázott. Valószínű, hogy a patomechanizmusban fontos szerepe van a szukcinát-dehidrogenáz enzim csökkent működése miatt felszaporodó szukcinátnak, ami a sejtek citoplazmájában gátolja a prolil-hidroxiláz enzim működését. Ennek következményeként a hypoxiaindukábilis faktor 1-es típusa (HIF1) stabilizálódik, és megnövekszik a hypoxiaszenzitív gének transzkripciója (VEGF, PDGF, GLUT1). Ezt az ún. pseudohypoxia mechanizmust igazolták VHL szindrómában kialakuló daganatok hátterében is. A pseudohypoxia mechanizmuson kívül a reaktív oxigén gyökök fokozott termelése miatt kialakuló DNS-károsodás, a kóros mitokondriumfunkció által csökkent ATP-szintézis, és ennek következményeként aktiválódó sejt túlélési útvonal aktiválódás, továbbá az apoptózis zavarának lehetséges patogenetikai szerepe is felmerült.^{3, 23, 27}

Az *SDHB*, *SDHC* és *SDHD* géneken kívül az elmúlt 8 évben további 8 gén betegségokozó mutációit azonosították örökletes paraganglioma szindrómákban (*SDHA*, *SDHAF2*, *FH*, *KIF1B*, *PHD2*, *MAX*, *TMEM127* és *MDH2* gén mutációk). A lehetséges betegségokozó gének nagy száma jelentősen megnövelheti a genetikai vizsgálatok költségét és munkaidőigényét, ezért elengedhetetlen az egyes gének vizsgálatának racionális megtervezése. Az Amerikai Endokrin Társaság fenotípusorientált algoritmust dolgozott ki a genetikai vizsgálatok sorrendjére.²¹ Ennek értelmében a MEN2 és a VHL szindróma kizárása után a következő feladat az *SDHB*, *SDHC* és *SDHD* gének vizsgálata. Az utóbbi 3 gén vizsgálatának sorrendjét illetően

a klinikai fenotípus jelenthet segítséget (pl. *SDHC* gén mutációt napjainkig csak fej-nyak paragangliomában szenvedő betegekben mutattak ki; malignus paragangliomában szenvedő betegben elsőként az *SDHB* gén vizsgálata javasolt).²¹

Új generációs szekvenálás

Az új generációs szekvenálási technológiák (NGS) ígéretes lehetőséget jelentenek az örökletes phaeochromocytomák, ill. paragangliomák diagnosztikájában. Az egyik NGS módszer az ún. *Amplikon szekvenálás*, ami azt jelenti, hogy az összes érintett gén kódoló szakaszát multiplex PCR-rel sokszorozzák, majd NGS módszerrel szekvenálják. Az örökletes phaeochromocytomák, ill. paragangliomák hátterében álló gének közül Rattenberry és mtsai Junior készülékkel 9 gén, míg Welander és mtsai Illumina MiSeq platformon 14 gén vizsgálatát végezték el.^{33, 38} Eredményeik igazolták, hogy a módszer alkalmas lehet az örökletes phaeochromocytomákkal, ill. paragangliomákkal összefüggő gének vizsgálatára. Az NGS vizsgálatok érzékenysége azonban nem érte el a 100%-ot, elsősorban a bioinformatikai elemzéssel és az alkalmazott szűréssel összefüggő okok miatt,^{10, 38} és az NGS módszerek specifikitása is elmaradt a diagnosztikában jelenleg alkalmazott módszerekétől. Crona és mtsai közelmúltban közölt tanulmányában a bioinformatikai algoritmusok elemzésével kimutatták, hogy az NGS vizsgálatok érzékenysége 76,9 és 85,1% között volt.¹⁰ Mindezek miatt az NGS módszerrel nyert eredményeket több bioinformatikai elemzést követően hagyományos molekuláris biológiai módszerekkel szükséges megerősíteni.

A másik NGS módszer a teljes kódoló régió (exom-) szekvenálás. Phaeochromocytomában, ill. paragangliomában szenvedő betegek genetikai vizsgálatában a módszer jelentőségét mutatja, hogy a betegségokozó

MAX és *MDH2* géneket ezzel a módszerrel fedezték fel. Mind a *MAX*, mind az *MDH2* klasszikus tumorsuppresszor gének betegségokozó mutációit napjainkig nagyon kevés esetben igazolták.^{6,9}

Munkacsoportunk is végzett exomszekvenálást több olyan malignus vagy kétoldali phaeochromocytomában, ill. paragangliomában szenvedő betegben, akiknél a hagyományos genetikai vizsgálatok nem igazoltak betegségokozó mutációt. Egy 67 éves nőbetegnél exomszekvenálással az *MDH2* gén Lys301Arg variánsát igazoltuk. Irodalmi adatok alapján a génvariáns az rs10256 polimorfizmusnak felel meg, amelynek allélgyakorisága 0,04. Az exomszekvenálás eredményét különösen érdekessé teszi, hogy az *MDH2* gén Lys301Arg variánsa a betegben homozigóta vagy hemizigóta formában van-e jelen. Az *MDH2* gén heterozigóta deléciójának lehetőségét és az *MDH2* gén allélvesztés patológiai jelentőségét jelenleg vizsgáljuk. A beteg kórtörténete is érdekes; 21 éves korában phaeochromocytoma miatt történt műtétet követően hosszú idővel, 53 éves korában igazolódtak a tüdő- és mediastinalis nyirokcsomóáttétek.³⁴

Új epigenetikai biomarkerek

Több munkacsoport számolt be arról, hogy a szöveti gén- és mikroRNS-expressziós mintázat vizsgálattal a különböző patogenetikai háttérrel rendelkező phaeochromocytomák, ill. paragangliomák elkülöníthetők. Dahia és munkatársai igazolták, hogy az *SDH* mutációkhoz társuló phaeochromocytomák, ill. paragangliomák génexpressziós mintázatai nagyon hasonlítanak a *VHL* gén mutációk talaján kialakult daganatokban talált mintázatokhoz.¹¹ A *VHL* gén mutációkhoz hasonlóan az *SDH* gén mutációkkal összefüggő daganatok egyik jellegzetessége a HIF1 α transzkripciósfaktor által szabályozott gének fokozott expressziója.

Munkacsoportunk kimutatta, hogy a formalinban fixált, paraffinos phaeochromocytoma, ill. paraganglioma szövetblokkokból izolált mintákban a mikroRNS-ek expressziója stabil, és alkalmas mikroRNS-mintázat vizsgálatára.³⁵ A különböző patogenetikai hátterű phaeochromocytoma, ill. paraganglioma szövetek mikroRNS-expressziós mintázatának vizsgálatával *VHL* szindrómában a *hsa-miR-541*, *hsa-miR-139-3p* és *hsa-miR-765* mikroRNS-ek fokozott expresszióját, míg *MEN2* szindrómához társult daganatokban a *hsa-miR-885-5p* megnövekedett kifejeződését igazoltuk. A *hsa-miR-1225-3p* mikroRNS recidiváló daganatokban mutatott megnövekedett expressziót a nem recidiváló daganatokhoz képest. A phaeochromocytomák, ill. paragangliomák malignitása, ill. recidivahajlama a jelenlegi szövettani vizsgálatokkal nem állapítható meg, ezért a malignitás, illetve recidivahajlam megbízható jelzésére alkalmas mikroRNS biomarkerek azonosítása a klinikai gyakorlatban közvetlenül hasznosítható új ismeretekkel szolgálhat.³⁵

Köszönetnyilvánítás: A szerzők köszönetüket fejezik ki mindazoknak az orvoskollégáknak, akik laboratóriumunkhoz fordultak betegek diagnosztikájában történő segítségért.

Patócs Attila az MTA „Lendület” pályázat nyertese.

Irodalom

1. Astuti D, Latif F, Dallol A, Dahia PL, Douglas F, George E, Sködlberg F, Husebye ES, Eng C, Maher ER: Gene mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochromocytoma and to familial paraganglioma. *Am J Hum Genet* 2001; **69**: 49-54.
2. Bausch B, Wellner U, Bausch D, Schiavi F, Barontini M, Sanso G, Walz MK, Peczkowska M, Weryha G, Dall'igna P, Cecchetto G, Bisogno G, Moeller LC, Bockenbauer D, Patocs A, Rácz K, Zabolotnyi D, Yaremchuk S, Dzivite-Krisane I, Castinetti F, Taieb D, Malinoc A, von Dobschuetz E, Roessler J, Schmid KW, Opocher G, Eng C, Neumann HP: Long-term prognosis of patients with pediatric pheochromocytoma. *Endocr Relat Cancer* 2013; **21**: 17-25.
3. Baysal BE, Ferrell RE, Willett-Brozick JE, Lawrence EC, Myssiorek D, Bosch A, van der Mey A, Taschner PE, Rubinstein WS, Myers EN, Richard CW 3rd, Cornelisse CJ, Devilee P, Devlin B: Mutations in SDHD, a Mitochondrial Complex II Gene, in Hereditary Paraganglioma. *Science* 2000; **287**: 848.
4. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devolx B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A, Lips CJ, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder BA, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G, Thakker RV, Thompson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells SA Jr, Marx SJ: Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**: 5658-5671.
5. Burnichon N, Brière JJ, Libé R, Vescovo L, Rivière J, Tissier F, Jouanno E, Jeunemaitre X, Bénit P, Tzagoloff A, Rustin P, Bertherat J, Favier J, Gimenez-Roqueplo AP: SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma. *Hum Mol Genet* 2010; **19**: 3011-3020.
6. Cascón A, Comino-Méndez I, Currás-Freixes M, de Cubas AA, Contreras L, Richter S, Peitzsch M, Mancikova V, Inglada-Pérez L, Pérez-Barrios A, Calatayud M, Azriel S, Villar-Vicente R, Aller J, Setién F, Moran S, García JF, Río-Machín A, Letón R, Gómez-Graña Á, Apellániz-Ruiz M, Roncador G, Esteller M, Rodríguez-Antona C, Satrústegui J, Eisenhofer G, Urioste M, Robledo M: Whole-exome sequencing identifies MDH2 as a new familial paraganglioma gene. *J Natl Cancer Inst* 2015; **11**: 107(5).
7. Castinetti F, Qi XP, Walz MK, Maia AL, Sansó G, Peczkowska M, Hasse-Lazar K, Links TP, Dvorakova S, Toledo RA, Mian C, Bugalho MJ, Wohlk N, Kollyukh O, Canu L, Loli P, Bergmann SR, Biarnes Costa J, Makay O, Patocs A, Pfeifer M, Shah NS, Cuny T, Brauckhoff M, Bausch B, von Dobschuetz E, Letizia C, Barczynski M, Alevizaki MK, Czetwertynska M, Ugurlu MU, Valk G, Plukker JT, Sartorato P, Siqueira DR, Barontini M, Szperl M, Jarzab B, Verbeek HH, Zelinka T, Vlcek P, Toledo SP, Coutinho FL, Mannelli M, Recasens M, Demarquet L,

- Petramala L, Yaremchuk S, Zabolotnyi D, Schiavi F, Opocher G, Raczy K, Januszewicz A, Weryha G, Henry JF, Brue T, Conte-Devolx B, Eng C, Neumann HP: Outcomes of adrenal-sparing surgery or total adrenalectomy in pheochromocytoma associated with multiple endocrine neoplasia type 2: an international retrospective population-based study. *Lancet Oncol* 2014; **15**: 648-655.
8. Castro-Vega LJ, Buffet A, De Cubas AA, Cascón A, Menara M, Khalifa E, Amar L, Azriel S, Bourdeau I, Chabre O, Currás-Freixes M, Franco-Vidal V, Guillaud-Bataille M, Simian C, Morin A, Letón R, Gómez-Graña A, Pollard PJ, Rustin P, Robledo M, Favier J, Gimenez-Roqueplo AP: Germline mutations in FH confer predisposition to malignant pheochromocytomas and paragangliomas. *Hum Mol Genet* 2014; **23**: 2440-2446.
 9. Comino-Méndez I, Gracia-Aznárez FJ, Schiavi F, Landa I, Leandro-García LJ, Letón R, Honrado E, Ramos-Medina R, Caronia D, Pita G, Gómez-Graña A, de Cubas AA, Inglada-Pérez L, Maliszewska A, Taschin E, Bobisse S, Pica G, Loli P, Hernández-Lavado R, Díaz JA, Gómez-Morales M, González-Neira A, Roncador G, Rodríguez-Antona C, Benítez J, Mannelli M, Opocher G, Robledo M, Cascón A: Exome sequencing identifies MAX mutations as a cause of hereditary pheochromocytoma. *Nat Genet* 2011; **43**: 663-667.
 10. Crona J, Verdugo AD, Granberg D, Welin S, Ståhlberg P, Hellman P, Björklund P: Next-generation sequencing in the clinical genetic screening of patients with pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Connect* 2013; **28**: 104-111.
 11. Dahia PL, Ross KN, Wright ME, Hayashida CY, Santagata S, Barontini M, Kung AL, Sanso G, Powers JF, Tischler AS, Hodin R, Heitritter S, Moore F, Dluhy R, Sosa JA, Ocal IT, Benn DE, Marsh DJ, Robinson BG, Schneider K, Garber J, Arum SM, Korbonits M, Grossman A, Pigny P, Toledo SP, Nose V, Li C, Stiles CD: A HIF1alpha regulatory loop links hypoxia and mitochondrial signals in pheochromocytomas. *PLoS. Genet* 2005; **72**-80.
 12. Frank-Raue K, Rybicki LA, Erlic Z, Schweizer H, Winter A, Milos I, Toledo SP, Toledo RA, Tavares MR, Alevizaki M, Mian C, Siggelkow H, Hüfner M, Wohllk N, Opocher G, Dvořáková S, Bendlova B, Czetwertynska M, Skasko E, Barontini M, Sanso G, Vorländer C, Maia AL, Patocs A, Links TP, de Groot JW, Kerstens MN, Valk GD, Miehle K, Musholt TJ, Biarnes J, Damjanovic S, Muresan M, Wüster C, Fassnacht M, Peczkowska M, Fauth C, Golcher H, Walter MA, Pichl J, Raue F, Eng C, Neumann HP: International RET Exon 10 Consortium: Risk profiles and penetrance estimations in multiple endocrine neoplasia type 2A caused by germline RET mutations located in exon 10. *Hum Mutat* 2011; **32**: 51-58.
 13. Gergics P, Patocs A, Toth M, Igaz P, Szucs N, Liko I, Fazakas F, Szabo I, Kovacs B, Glaz E, Raczy K: Germline VHL gene mutations in Hungarian families with von Hippel-Lindau disease and patients with apparently sporadic unilateral pheochromocytomas. *Eur J Endocrinol* 2009; **161**: 495-502.
 14. Gergics P, Toke J, Szilágyi A, Szappanos A, Kender Z, Barta G, Tóth M, Igaz P, Rácz K, Patócs A: [Methods for the analysis of large gene deletions and their application in some hereditary diseases]. *Orv Hetil* 2009; **150**: 2258-2264.
 15. Hao HX, Khalimonchuk O, Schraders M, Dephoure N, Bayley JP, Kunst H, Devilee P, Cremers CW, Schiffman JD, Bentz BG, Gygi SP, Winge DR, Kremer H, Rutter J: SDH5, a gene required for flavination of succinate dehydrogenase, is mutated in paraganglioma. *Science* 2009; **325**: 1139-1142.
 16. HUME DM: Pheochromocytoma in the adult and in the child. *Am J Surg* 1960; **99**: 458-496.
 17. Igaz P, Patócs A, Rácz K: Uncommon MEN2A phenotype in a patient with a RET protooncogene exon 10, codon 611 mutation. *Clin Endocrinol* 2009; **71**: 304-305.
 18. Igaz P, Patócs A, Rácz K, Klein I, Váradi A, Esik O: Occurrence of pheochromocytoma in a MEN2A family with codon 609 mutation of the RET proto-oncogene. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**: 2994.
 19. Igaz P, Rácz K, Tóth M, Cserepes E, Esik O, Kiss R, Perner F, Gláz E, Tulassay Z: [Ret-protooncogene mutation, verified by molecular genetic methods, in a Hungarian MEN Type 2a family]. *Orv Hetil* 1999; **140**: 355-357.
 20. Ladroue C, Carcenac R, Leporrier M, Gad S, Le Hello C, Galateau-Salle F, Feunteun J, Pouyssegur J, Richard S, Gardie B: PHD2 mutation and congenital erythrocytosis with paraganglioma. *N Engl J Med* 2008; **359**: 2685-2692.
 21. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, Naruse M, Pacak K, Young WF Jr, Endocrine Society: Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; **99**: 1915-1942.
 22. Lendvai N, Szabó I, Butz H, Beko G, Horányi J, Tarjányi M, Alföldi S, Szabó I, Rácz K, Patócs A: [Extra-adrenal pheochromocytoma associated to SDHD gene mutation]. *Orv Hetil* 2009; **150**: 645-649.
 23. Lendvai N, Tóth M, Valkusz Z, Bekő G, Szücs N, Csajbók E, Igaz P, Kriszt B, Kovács B, Rácz K, Patócs A: Over-representation of the G12S polymorphism of the SDHD gene in patients with MEN2A syndrome. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012; **67 Suppl 1**: 85-89.
 24. Milos IN, Frank-Raue K, Wohllk N, Maia AL, Pusiol E, Patocs A, Robledo M, Biarnes J, Barontini M, Links TP, de Groot JW, Dvorakova S, Peczkowska M, Rybicki LA, Sullivan M, Raue F, Zosin I, Eng C, Neumann HP: Age-related neoplastic risk profiles and penetrance estimations in multiple endocrine neoplasia type 2A caused by germ line RET Cys634Trp (TGC>TGG) mutation. *Endocr Relat Cancer* 2008; **15**: 1035-1041.
 25. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, Schipper J, Klisch J, Althoefer C, Zerris K, Januszewicz A, Eng C, Smith WM, Munk R, Manz T, Glaesker S, Apel TW, Treier M, Reineke M, Walz MK, Hoang-Vu C, Brauckhoff M, Klein-Franke A, Klose P, Schmidt H, Maier-Woelfle M, Peczkowska M, Szmigielski C, Eng C; Freiburg-Warsaw-Columbus Pheochromocytoma Study Group: Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N. Engl. J. Med* 2002; **346**: 1459-1466.
 26. Niemann S, Müller U: Mutations in SDHC cause autosomal dominant paraganglioma, type 3. *Nat Genet* 2000; **26**: 268-270.
 27. Patócs A: Multiplex endokrin neoplasziák és egyéb örökletes endokrin tumor szindrómák. In: Leövey A, Nagy VE, Paragh G, Rácz K (szerk.): Az endokrin és anyagcsere-betegségek gya-

- korlati kézikönyve. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2011. pp. 447-464.
28. **Patocs A, Gergics P, Balogh K, Toth M, Fazakas F, Liko I, Racz K:** Ser801le mutation and a concurrent Pro25Leu variant of the VHL gene in an extended Hungarian von Hippel-Lindau family. *BMC Med Genet* 2008; **9**: 29.
 29. **Patocs A, Karadi E, Toth M, Varga I, Szücs N, Balogh K, Majnik J, Gláz E, Rác K:** Clinical and biochemical features of sporadic and hereditary pheochromocytomas: an analysis of 41 cases investigated in a single endocrine centre. *Eur J Cancer Prev* 2004; **13**: 403-409.
 30. **Patocs A, Klein I, Szilvasi A, Gergics P, Toth M, Valkusz Z, Forizs E, Igaz P, Al-Farhat Y, Tordai A, Varadi A, Racz K, Esik O:** Genotype-phenotype correlations in Hungarian patients with hereditary medullary thyroid cancer. *Wien Klin Wochenschr* 2006; **118**: 417-421.
 31. **Patócs A, Valkusz Z, Igaz P, Balogh K, Tóth M, Varga I, Rác K:** Segregation of the V804L mutation and S836S polymorphism of exon 14 of the RET gene in an extended kindred with familial medullary thyroid cancer. *Clin Genet* 2003; **63**: 219-223.
 32. **Qin Y, Yao L, King EE, Buddavarapu K, Lenci RE, Chocron ES, Lechleiter JD, Sass M, Aronin N, Schiavi F, Boaretto F, Opocher G, Toledo RA, Toledo SP, Stiles C, Aguiar RC, Dahia PL:** Germline mutations in TMEM127 confer susceptibility to pheochromocytoma. *Nat Genet* 2010; **42**: 229-233.
 33. **Rattenberry E, Vialard L, Yeung A, Bair H, McKay J, Jafri M, Canham N, Cole TR, Denes J, Hodgson SV, Irving R, Izatt L, Korbonits M, Kumar AV, Laloo F, Morrison PJ, Woodward ER, Macdonald F, Wallis Y, Maher ER:** A comprehensive next generation sequencing-based genetic testing strategy to improve diagnosis of inherited pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; **98**: E1248-1256.
 34. **Tőke J, Balog B, Csőregh É, Jakab Zs, Dabasi G, Patócs A, Rác K, Tóth M:** Malignus pheochromocytoma esete - 47 éve tartó kórtörténet. *Magyar Belorvosi Archivum* 2014; **67**: 412-417.
 35. **Tömböl Z, Eder K, Kovács A, Szabó PM, Kulka J, Likó I, Zalutnai A, Rác G, Tóth M, Patócs A, Falus A, Rác K, Igaz P:** MicroRNA expression profiling in benign (sporadic and hereditary) and recurring adrenal pheochromocytomas. *Mod Pathol* 2010; **23**: 1583-1595.
 36. **Yao L, Schiavi F, Cascon A, Qin Y, Inglada-Pérez L, King EE, Toledo RA, Ercolino T, Rapizzi E, Ricketts CJ, Mori L, Giacchè M, Mendola A, Taschin E, Boaretto F, Loli P, Iacobone M, Rossi GP, Biondi B, Lima-Junior JV, Kater CE, Bex M, Vikkula M, Grossman AB, Gruber SB, Barontini M, Persu A, Castellano M, Toledo SP, Maher ER, Mannelli M, Opocher G, Robledo M, Dahia PL:** Spectrum and prevalence of FP/TMEM127 gene mutations in pheochromocytomas and paragangliomas. *JAMA* 2010; **304**: 2611-2619.
 37. **Yeh IT, Lenci RE, Qin Y, Buddavarapu K, Ligon AH, Leteurtre E, Do Cao C, Cardot-Bauters C, Pigny P, Dahia PL:** A germline mutation of the KIF1B beta gene on 1p36 in a family with neural and nonneural tumors. *Hum Genet* 2008; **124**: 279-285.
 38. **Welander J, Andreasson A, Juhlin CC, Wiseman RW, Bäckdahl M, Höög A, Larsson C, Gimm O, Söderkvist P:** Rare germline mutations identified by targeted next-generation sequencing of susceptibility genes in pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; **99**: E1352-1360.

Levelezési cím: Dr. Patócs Attila
 Magyar Tudományos Akadémia –
 Semmelweis Egyetem, „Lendület” Örökletes Endokrin Daganatok Kutatócsoport
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
 e-mail: patocs.attila@med.semmelweis-univ.hu

AZ ENDOKRIN ORBITOPATHIA PATOGENEZISE – AMIT TUDUNK ÉS AMIT FELTÉTELEZÜNK

*Dr. Erdei Annamária, Dr. Gazdag Annamária, Dr. Katkó Mónika, Dr. Bodor Miklós, Dr. Sira Livia,
Dr. Boda Judit, Dr. Juhász Mária, Dr. Leövey András, Dr. Nagy V. Endre*

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Endokrinológia Tanszék, Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS: *Az endokrin orbitopathia a Graves–Basedow-kór leggyakoribb extrathyreoideális szövődménye. A Graves–Basedow-kór és az endokrin orbitopathia esetében a folyamat autoimmun jellege nyilvánvaló, de az orbitopathia patomechanizmusának számos részlete a mai napig nem tisztázott. A betegség kialakulásában mechanikai, immunológiai és hormonális mechanizmusok egyaránt szerepet játszanak. A közlemény célja – irodalmi adatok alapján – áttekinteni az endokrin orbitopathia patogenezisével kapcsolatos jelenlegi ismereteinket.*

Kulcsszavak: *Graves–Basedow-kór, endokrin orbitopathia, TSH- (thyreoideastimuláló hormon) receptor, citokinek*

Erdei A, Gazdag A, Katkó M, Bodor M, Sira L, Boda J, Juhász M, Leövey A, Nagy VE: ENDOCRINE ORBITOPATHY – FACTS AND ASSUMPTIONS

SUMMARY: *Endocrine orbitopathy is the most common extrathyroidal complication of Graves' disease. The role of autoimmunity is evident in both disorders, however, the pathogenesis of endocrine orbitopathy is far from being completely understood. Mechanical, immune and hormonal components contribute to development of orbitopathy. The aim of this review is to summarize our knowledge about the pathogenesis of endocrine orbitopathy.*

Keywords: *Graves' disease, endocrine orbitopathy, TSH (thyroid stimulating hormone) receptor, cytokines*

Magy Belorv Arch 2016; 69: 93–97.

A Graves–Basedow-kór (GD) szervspecifikus autoimmun betegség. A patogenezis lényeges tényezője a betegek szérumában jelen levő, a TSH-receptorhoz (TSH-R) kötődő autoantitest (TRAb), amely a receptor stimulálásával a betegségre jellemző hyperthyreosist okozza. Az endokrin orbitopathia (EOP) a GD leggyakoribb extrathyreoideális szövődménye. Az EOP gyakorisága GD betegekben a diagnosztikus kritériumok szigorúságától függően 10–50% között van.²⁸ A „szubklinikus” szemérintettség ennél is gyakoribb; a GD miatt kezelt felnőtt népesség közel 70%-ában mutatható ki extraocularis szemizom-megvastagodás orbita-MR- vagy orbita-CT-vizsgálattal.⁷ Az EOP és a hyperthyreosis típusos tünetei az esetek döntő részében egyidejűleg, de legalábbis 18 hónapon belül jelentkeznek, azonban ritkán előfordul, hogy a szemtünetek – akár évekkel – megelőzik a pajzsmirigy-túlműködést vagy ellenkezőleg, évekkel később – a hyperthyreosis kezelése után – alakulnak ki, akár eu- vagy hypothyreosisos betegben.²⁹ A betegség korai, típusos klinikai tünetei a felső szemhéjak retractiója, proptosis, periorbitalis oedema, conjunctivitis. Az EOP-ban szenvedő betegek kb. 6%-ában jelentkezik a betegség súlyos formában: intenzív szemfájdalommal, látást is veszélyez-

tető corneafekéllyel vagy nervus opticus kompresszió tüneteivel.³⁰

Jól ismert, hogy a dohányzás a legfőbb exogén provokáló-súlyosító tényező, rizikófaktor az endokrin orbitopathia vonatkozásában. A dohányzók között hetszer gyakrabban alakul ki EOP, és ez a kockázat arányosan nő a naponta elszívott cigaretták számával. A dohányzók között az EOP súlyosabb formában jelentkezik, és az immunszuppresszív kezelés is kevésbé hatásos a nem dohányzókhoz viszonyítva.²¹ A dohányzás autoimmun betegségekre kifejtett hasonló negatív hatását más kórképeknél is megfigyelték; a dohányzás a T-sejt-aktivációt nem specifikus módon szupprimálja, emellett csökkenti a natural killer T-sejtek számát és károsítja a humorális és sejtmediált immunitást is. A dohányzás és az EOP kialakulása, súlyossága között igazolt szoros összefüggés további feltételezett tényezői a cigarettafüstben található toxinek direkt hatása érösszehúzódnak, hypoxia és az oxigéneredetű szabad gyökök (reactive oxygen species, ROS) generációja útján, valamint a dohányzás kapcsán kialakuló „hőtrauma”, mely az orrüregből és a sinus ethmoidalisból kiindulva az orbita vékony medialis falán, a lamina papyraceán át fejt ki hatását.³

1. táblázat. Az endokrin orbitopathia patogenezisének három fő tényezője

A befolyásolási lehetőségek között a kortikoszteroidkezelést nem tüntettük fel többszörös hatásmechanizmusa miatt

Patogenetikai faktork	Patomechanizmus formája	Bizonyíték „in vivo”	Lehetséges befolyásolás
Immunológiai	Pajzsmirigyszövet mint autoantigén jelenléte a szervezetben	Teljes thyreoidectomia kedvező az EOP-ra	Teljes thyreoidectomia
	TSH-receptor elleni autoantitestek	TRAb összefügg az EOP aktivitással	Anti-CD20
	Egyéb, egyértelműen nem definiált orbita- és pajzsmirigy-autoantitestek	IGF-1-receptor elleni antitest kimutatható	–
	Celluláris immunitás, citokinek	Immunhisztokémia	–
Hormonális	TSH kedvezőtlen hatása az orbitában expresszált TSH-receptoron	Alacsony-normál v. szupprimált TSH kedvezőbb, mint a normál v. magas	Tiroxin
	magas T ₃ - és T ₄ -szint	Fokozott oxidatív stressz	T ₃ -, T ₄ -szint normalizálása
Mechanikai	Orbita lágy szövetek expansziója	Fibroblastproliferáció, hialuronántermelés, fokozott vízkötés	Karboanhidrázbénító diuretikum
	Véna- és nyirokér-kompresszió	Keringési paraméterek, oedema	Pentoxifyllin
	Opticus neuropathia	Izmok anatómiája az orbita csúcsában	Csontos orbita dekompressziója
	Dohányzás	Elhagyásra jelentős javulás	Dohányzás elhagyása

Míg mind GD, mind EOP esetében a folyamat autoimmun jellege nyilvánvaló, az EOP patomechanizmusa, különösen az orbitaautoimmunitást elindító és patogenetikailag a pajzsmirigyhez kapcsoló folyamat azonban teljesen a mai napig nem tisztázott. Az EOP kialakulásában és lefolyásában három, bizonyos mértékben önállóan tekinthető, az orbita szöveteire ható tényezőnek van szerepe: az autoimmunitásnak, az aktuális hormonszinteknek, ideértve a TSH- és pajzsmirigyhormonszinteket, és az orbitában ható mechanikai tényezőknek (1. táblázat). Ezek a betegségben, bár különböző mértékben, de mindig egyszerre jelen vannak. Önálló patogenetikai szerepüket egyértelműen alátámasztja, hogy bármelyikük terápiás befolyásolása kedvezően hat a betegség lefolyására, ugyanakkor kölcsönhatásuk kezeletlen állapotban progressziót okoz. A következőkben azokat a területeket tekintjük át, ahol az elmúlt időszakban a patogenezis egyes részeinek feltárását segítő új ismeretek születtek.

Mechanikai tényezők

Az EOP számos klinikai tünete magyarázható a megnövekedett intraorbitalis szövetvolumen mechanikai hatásával. Jóllehet a legtöbb EOP-ban szenvedő betegben megfigyelhető mind az intraorbitalis zsírszövet felszaporodása, mind a külső szemizmok megvastagodása, a 40 év alatti betegekben inkább az előbbi, a 70 év feletti betegekben pedig az utóbbi dominál.¹ A proptosis – mint a legjellegzetesebb tünet – úgy alakul ki, hogy az orbita csontos falú tölcserként gátat szab az intraorbitalis szövetek terjeszkedésének. A zsír- és az izomszövet felszaporodása az orbitafal csontos kerete-

in belül az intraorbitalis nyomás növekedéséhez vezet, amely kompressziós traumát okoz ezeken a lágy szöveteken. A szemgolyó protrúziója tehermentesíti az orbita szöveteit, így „természetes orbitadekompressziós” folyamatként fogható fel. A dekompresszió mértéke függ az orbita előrefelé irányuló motilitási képességétől, amelyet a szemmozgató izmok és inak állapota, és az orbitát előlről határoló kötőszövetes septum, a retinaculum orbitae rugalmassága határoz meg. A változó mértékű, akár jelentős oldalkülönbséggel járó aszimmetrikus exophthalmus a felsorolt tényezők oldalkülönbségéből adódik, az autoimmun folyamat azonban mindkét orbitában jelen van. Azok a betegek, akiknek minimális proptosisa van, viszont jelentős a felszaporodott intraorbitalis zsírszövet és az extraocularis izmok térfogata, a legveszélyeztetettebbek az opticus neuropathia vonatkozásában, és a szemnyomásuk is magasabb.

A külső szemizmok diszfunkciója (mely legsúlyosabb tünetként kettős látás formájában jelentkezik) a betegség korai stádiumában az izmok oedemás megvastagodásából adódik; súlyos esetben az izmok volumenének megnövekedése az orbita csúcsában kompressziós opticus neuropathiát és látásvesztést okozhat. Leggyakrabban a musculus rectus inferior érintett.¹⁵ Elektronmikroszkópos vizsgálattal az izomrostok épnek látszanak, de közöttük szemcsés anyag felhalmozódása figyelhető meg, amely kollagénből és glükózaminoglikánokból (GAG) áll, utóbbiban a hialuronsav dominál.^{12, 23} Ez a mátrix a polianionos töltése és extrém nagy ozmotikus nyomása révén kifejezetten hidrofíli, saját tömegének többszörösét meg tudja kötni víz formájában. A folyamat végső következményeként

az izmok oedemássá válnak, és eredeti átmérőjük többszörösére vastagodnak. A betegség későbbi fázisában az izmok fibrotikussá és atrófiássá válnak, a krónikus gyulladás és az izomrostok kompressziójának eredményeként.

A chemosis és a periorbitalis oedema a kompressziós eredetű csökkent vénás és nyirokkeringés következménye; az artériás nyomásviszonyok az érfal sajátosságából következően kevésbé változnak.

Aktív endokrin orbitopathiában a szemmozgató izmokban és a m. levator palpebrae superiorisban, valamint a könnymirigyben és az orbita zsírszövetében fokális és diffúz mononukleáris sejtes infiltráció alakul ki.²⁰ Ezek a sejtek elsődlegesen CD4⁺ sejtek, de kisebb számban CD8⁺ sejtek, B-lymphocyták, plazmasejtek és macrophagok is jelen vannak. A betegség korai fázisában a T1 helper sejtek dominálnak, és számos citokint termelnek (interleukin-2, interferon- γ , tumornekrózis faktor). Hosszabb betegségfennállás esetén a T2 helper sejtek lesznek meghatározóak, melyek interleukin-4-et, interleukin-5-öt és interleukin-10-et termelnek, és fokozzák az autoantitesttermelést. Az orbitában lévő macrophagok, fibroblastok és adipocyták által szekretált egyéb gyulladásos mediátorok az interleukin-1, interleukin-6, interleukin-16 és a transforming growth factor (TGF- β).^{10, 16} Utóbbi saját megfigyelésünk szerint a hialuronántermelés fontos regulátora.

A fibroblast

Egyre több adat támasztja alá, hogy az endokrin orbitopathia kialakulásában az orbitában lévő fibroblastok kulcsszerepet játszanak, és azok szabályos működése az autoimmun folyamat következtében károsodik. A koncepció, miszerint a fibroblastfehérjék autoantigének lehetnek EOP-ban, abból a megfigyelésből származik, hogy T-sejt-proliferációt figyeltek meg *in vitro* autolog orbita fibroblast fehérjék hatására. A fibroblastok különböző citokinek hatására nagy mennyiségű hialuronsavat szekretálnak, és az orbita fibroblastok egy csoportja képes érett adipocytává differenciálódni és TSH-receptort expresszálni. Ezek a celluláris változások az intraorbitalis zsír felszaporodáshoz és a külső szemizmok megvastagodásához vezetnek.^{15, 18, 26}

Az orbitalis zsírszövet egy különleges zsírraktár, amely védi és kipárnázza a szemgolyót, valamint az extraocularis szemizmokat. Az orbitában lévő zsírszövet is fokozza a gyulladásos reakciókat, a fibroblastok által különböző ingerekre adott gyulladásos válaszreakció mértéke azonban ennél sokkal nagyobb. Az orbita fibroblastjai nagy mennyiségű interleukin-1-et (proinflammatorikus citokint), valamint interferon- γ -t és leukoregulin hatására prosztaglandin E₂-t termelnek.

Az orbita fibroblastok felszíni markerei két csoportot képeznek. A Thy-1- (CD90-) pozitív fibroblastpopulációra jellemző a citokinindukált prosztaglandin E21-, interleukin-8- és hialuronsavtermelés, valamint TGF- β hatására ezek a fibroblastok myofibroblastokká

alakulnak át. Míg az extraocularis izmokban szinte az összes fibroblast Thy-1-pozitív, addig az orbita zsírszövetben lévő fibroblastoknak csak kb. 50%-a expresszálja, a szervezet többi szövetében pedig nincsenek Thy-1-pozitív fibroblastok. Csak a Thy-1-negatív fibroblastok képesek preadipocytából érett zsírséjteké differenciálódni. Az orbitán belül a Thy-1-markerral rendelkező és nem rendelkező fibroblastok aránya, valamint a TGF- β -expozíció mértéke meghatározó az EOP kifejlődésében; meghatározza, hogy az izomvagy a zsírszövet felszaporodása, megnagyobbodása kifejezettebb-e, és hogy milyen mértékű fibrosis alakul ki.^{6, 13, 24}

Az autoimmunitás molekuláris mechanizmusai

Évtizedek óta feltételezzük, hogy EOP-ban az autoimmun folyamat egyik kulcsszereplője a TSH-receptor lehet. A TSH-receptor klónozásával lehetővé vált a receptor expressziójának közvetlen vizsgálata extrathyreoideális szöveteken, és több munkacsoport számolt be nagy mennyiségben kimutatható TSH-receptor mRNS-ről és fehérjéről orbita fibroblast tenyészetben és az orbitában lévő zsírszövetben.^{9, 14} EOP-ban szenvedő betegekben az orbitában a TSH-receptor-expresszió fokozott, és aktív betegség esetén ez még kifejezettebb. Ezek az eredmények, az EOP-ban szenvedő betegekben észlelhető emelkedett TSH-receptor-ellenes autoantitest (TRAb) szinttel együtt, támogatják azt a koncepciót, miszerint a TSH-receptor az elsődleges autoantigén és a patogenetikai kapcsolat alapja a pajzsmirigy és az orbita autoimmunitás között.

Az adipogenesishez szükség van a növekedés leállításához és a transzkripciós regulátorok indukciójához, beleértve a peroxiszómaproliferátor-aktivált receptor- γ -t (PPAR- γ). Ismert, hogy EOP esetén az orbitában aktív adipogenesis zajlik; az ezzel kapcsolatos kutatások kimutatták – többek között – a PPAR- γ -t, az interleukin-6-ot, az adiponektint és a leptint kódoló adipogén gének upregulációját. A PPAR- γ -agonisták az adipogenesis mellett stimulálják a TSH-receptor expresszióját orbita prae adipocytá tenyészetben. A ciklooxygenáz-2 enzim hatására az aktivált T-sejtek proadipogén prosztaglandint termelnek, amely természetes PPAR- γ -ligandként stimulálja az adipogenesisist az orbita fibroblastjaiban.²⁷ A TSH kísérleti körülmények között, egér embrionális őssejtben egyéb adipogén faktorok nélkül képes fokozni az adipogenesisist, ennek alapján feltételezhető, hogy a TSH-receptor aktiválása akár új zsírséjtek képződését indíthatja el.¹³ Az EOP betegek orbita fibroblastjainak egy része a mesenchymalis őssejtekkel azonos markereket hordoz.¹¹

Az inzulinszerű növekedési faktor-1 receptor (IGF-1R) szintén fontos autoantigén lehet endokrin orbitopathiában. Az endokrin orbitopathiában szenvedő betegek orbita fibroblastjai nagyobb mértékben expresszálnak IGF-1R-t, mint az egészséges orbitából származó fibroblastok. GD betegek szérumból származó IgG-

frakcióban olyan autoantitesteket mutattak ki, amelyek az interleukin-16 és a RANTES termelését fokozzák. Ez a hatás gátolható volt az IGF-1R-t blokkoló specifikus monoklonális autoantitesttel. Funkcionális kapcsolatot valószínűsítettek a TSH-receptor és az IGF-1R között, mivel az IGF-1R-t gátló monoklonális antitest a TSH-közvetített szignálút vonalat is blokkolta.²⁵

Az orbita fibroblastok aktív résztvevői az autoimmun folyamatnak EOP-ban, felszínükön CD40 markert expresszálva, amely számos egyéb sejt felszínén is megtalálható (macrophagok, lymphocyták, thyreocyták). A CD4⁺ T-sejtek CD40 ligandot expresszálva közvetlenül képesek aktiválni a fibroblastokat. Ennek eredményeként a fibroblastok proliferálnak, interleukin-1-et és interleukin-6-ot termelnek. Az interleukin-1 és az aktivált T-sejtek által termelt interferon- γ stimulálja a fibroblastok hialuronsav- és prosztaglandin E2 termelését, valamint fokozza a fibroblastokon az adhézións molekulák expresszióját, amelyek az immunsejtekkel való közvetlen interakciót segítik.⁸

Az autoimmun folyamattal szemben hat az interleukin-6, amelyet az aktivált T-sejtek, macrophagok, fibroblastok és adipocyták is termelnek; csökkenti az interleukin-1 hatásait, emellett serkenti a B-sejtek differenciálódását. Ebben az irányban hat a TGF- β , a TNF α és az interferon- γ is: egyaránt gátolják az adipogenezist és a TSH-receptor-expressziót. A TGF- β szerepe többszörös: a fibroblastok is termelik, és így autokrin módon hatva fokozza a fibroblastok hialuronsavszintézisét és a Thy-1-pozitív fibroblastok myofibroblasttá alakulását.¹⁷

Megbeszélés

A súlyos, látást veszélyeztető endokrin orbitopathia kezelése a mai napig nagy kihívást jelent a klinikai gyakorlatban. Az EOP patomechanizmusával kapcsolatos tudásunk bővülésével párhuzamosan egyre több új, várhatóan hatékony kezelési alternatíva rajzolódik ki. Az anti-TNF készítmények, valamint az interleukin-1-receptoron és interleukin-6-receptoron ható szerek ígéretes gyógyszereknek mutatkoztak. Hatásukat azáltal fejtik ki, hogy csökkentik a citokinindukált gyulladást és az orbita fibroblastok hialuronsavtermelését.^{2, 4, 5, 16} A TGF- β -ellenes monoklonális antitesttel a fibrosis mértékét lehet mérsékelni, elsősorban a betegség inaktív stádiumában.¹⁹ A szelén antioxidáns és immunmoduláns hatása kedvező, elsősorban enyhe és közép súlyos esetekben. A B-sejteken, így az autoreaktív B-lymphocytákon is ható anti-CD20 monoklonális antitest terápia csökkenti az antigénprezentációt, a T-sejt-aktivációt és a TSH-receptor-ellenes antitest szintet.²² A CD3 target ellen irányuló biológiai terápia immuntolerancia-indukció által fejt ki hatását. A szelétív PPAR- γ -antagonisták csökkentik az orbitában az adipogenezist, és mérséklék a gyulladást. A nagy affinitású szomatostatintinanalóg a preadipocyták proliferációjának gátlása révén, a kis molekulásúlyú TSH-re-

ceptor-antagonista az adipogenezis és a hialuronsavszintézis gátlásán keresztül fejt ki hatását.⁸

Az EOP patogenezise továbbra sem tisztázott minden részletében. Mai ismereteink alapján elmondható, hogy az orbita fibroblastjain található TSH-receptor a patomechanizmus kulcseleme, valamint az IGF-1-receptor ellen irányuló direkt immunreakció és a celluláris immunitás is lényeges tényezőnek látszik. További vizsgálatok szükségesek a patomechanizmus teljes megértéséhez, és remélhetőleg ezáltal az EOP kezelési protokollja is újabb hatékony terápiás lehetőségekkel bővül.

Irodalom

1. **Anderson RL, Tweeten JP, Patrinely JR, Garland PE, Thiese SM:** Dysthyroid optic neuropathy without extraocular muscle involvement. *Ophthalmic Surg* 1989; **20**: 568–574.
2. **Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C:** Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev* 2000; **21**: 168–199.
3. **Cawood TJ, Moriarty P, O'Farrelly C, O'Shea D:** Smoking and thyroid-associated ophthalmopathy: a novel explanation of the biological link. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**: 59–64.
4. **Dinarello CA:** The role of the interleukin-1-receptor antagonist in blocking inflammation mediated by interleukin-1. *N Engl J Med* 2000; **343**: 732–734.
5. **Durrani OM, Reuser TQ, Murray PI:** Infliximab: a novel treatment for sight-threatening thyroid associated ophthalmopathy. *Orbit* 2005; **24**: 117–119.
6. **Eckstein AK, Quadbeck B, Tews S, Mann K, Krüger C, Mohr CH, Steuhl KP, Esser J, Gieseler RK:** Thyroid associated ophthalmopathy: evidence for CD4 (+) $\gamma\delta$ T cells, de novo differentiation of RFD7(+) macrophages, but not of RFD1(+) dendritic cells, and loss of $\gamma\delta$ and $\alpha\beta$ T cell receptor expression. *Br J Ophthalmol* 2004; **88**: 803–808.
7. **Enzmann DR, Donaldson SS, Kriss JP:** Appearance of Graves' disease on orbital computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 1979; **3**: 815–819.
8. **Grewal IS, Flavell RA:** The role of CD40 ligand in costimulation and T-cell activation. *Immunol Rev* 1996; **153**: 85–106.
9. **Heufelder AE, Dutton CM, Sarkar G, Donovan KA, Bahn RS:** Detection of TSH receptor RNA in cultured fibroblasts from patients with Graves' ophthalmopathy and pretibial dermatopathy. *Thyroid* 1993; **3**: 297–300.
10. **Khoo TK, Coenen MJ, Schiefer AR, Kumar S, Bahn RS:** Evidence for enhanced Thy-1 (CD90) expression in orbital fibroblasts of patients with Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2008; **18**: 1291–1296.
11. **Kozdon K., Fitchett C, Rose ER, Ezra DG, Bailly M:** Mesenchymal stem cell-like properties of orbital fibroblasts in Graves' orbitopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; **56**: 5743–5750.
12. **Kroll AJ, Kuwabara T:** Dysthyroid ocular myopathy: anatomy, histology, and electron microscopy. *Arch Ophthalmol* 1966; **76**: 244–247.
13. **Lu M, Lin RY:** TSH stimulates adipogenesis in mouse embryonic stem cells. *J Endocrinol* 2008; **196**: 159–169.

14. **Mengistu M, Lukes YG, Nagy EV, Burch HB, Carr FE, Lahiri S, Burman KD:** TSH receptor gene expression in retro-ocular fibroblasts. *J Endocrinol Invest* 1994; **17**: 437–441.
15. **Nagy EV, Toth J, Kaldi I, Damjanovich J, Mezosi E, Lenkey A, Toth L, Szabo J, Karanyi Z, Leovey A:** Graves' ophthalmopathy: eye muscle involve, ment in patients with diplopia. *Eur J Endocrinol* 2000; **142**: 591–597.
16. **Nishimoto N, Kishimoto T:** Interleukin 6: from bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; **2**: 619–626. Erratum, *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; **2**: 691.
17. **Otto EA, Ochs K, Hansen C, Wall JR, Kahaly GJ:** Orbital tissue-derived T lymphocytes from patients with Graves' ophthalmopathy recognize autologous orbital antigens. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; **81**: 3045–3050.
18. **Pappa A, Calder V, Ajjan R, Felis P, Ludgate M, Weetman AP, Lightman S:** Analysis of extraocular muscle-infiltrating T cells in thyroid-associated ophthalmopathy (TAO) *Clin Exp Immunol* 1997; **109**: 362–369.
19. **Pohlers D, Brenmoehl J, Löffler I, Müller CK, Leipner C, Schultze-Mosgau S, Stallmach A, Kinne RW, Wolf G:** TGF-beta and fibrosis in different organs – molecular pathway imprints. *Biochim Biophys Acta* 2009; **1792**: 746–756.
20. **Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ:** Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. *Endocr Rev* 2003; **24**: 802–835.
21. **Prummel MF, Wiersinga WM:** Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA* 1993; **269**: 479–482.
22. **Salvi M, Vannucchi G, Campi I, Currò N, Dazzi D, Simonetta S, Bonara P, Rossi S, Sina C, Guastella C, Ratiglia R, Beck-Peccoz P:** Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: an open study. *Eur J Endocrinol* 2007; **156**: 33–40.
23. **Smith TJ, Bahn RS, Gorman CA:** Connective tissue, glycosaminoglycans, and diseases of the thyroid. *Endocr Rev* 1989; **10**: 366–391.
24. **Smith TJ, Koumas L, Gagnon A, Bell A, Sempowski GD, Phipps RP, Sorisky A:** Orbital fibroblast heterogeneity may determine the clinical presentation of thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**: 385–392.
25. **Smith TJ:** The putative role of fibroblasts in the pathogenesis of Graves' disease: evidence for the involvement of the insulin-like growth factor-1 receptor in fibroblast activation. *Autoimmunity* 2003; **36**: 409–415.
26. **Starkey KJ, Janezic A, Jones G, Jordan N, Baker G, Ludgate M:** Adipose thyrotrophin receptor expression is elevated in Graves' and thyroid eye diseases ex vivo and indicates adipogenesis in progress in vivo. *J Mol Endocrinol* 2003; **30**: 369–380.
27. **Valyasevi RW, Harteneck DA, Dutton CM, Bahn RS:** Stimulation of adipogenesis, peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR γ), and thyrotropin receptor by PPAR γ agonist in human orbital preadipocyte fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**: 2352–2358.
28. **Werner SC:** Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease: recommendations of the ad hoc committee of the American Thyroid Association. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1977; **44**: 203–204.
29. **Wiersinga WM, Smit T, van der Gaag R, Koornneef L:** Temporal relationship between onset of Graves' ophthalmopathy and onset of thyroidal Graves' disease. *J Endocrinol Invest* 1988; **11**: 615–619.
30. **Wiersinga WM, Bartalena L:** Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2002; **12**: 855–860.

Levelező szerző: Dr. Nagy V. Endre
 Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet,
 Endokrinológia Tanszék, Debrecen
 4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
 Telefon: + 36 (52) 255-600
 e-mail: nagy@internal.med.unideb.hu

DIFFERENCIÁLT PAJZSMIRIGYRÁKOK MOLEKULÁRIS DIAGNOSZTIKÁJA: HOL TARTUNK 2016-BAN?

Dr. Lakatos Péter⁽¹⁾, Dr. Tóbiás Bálint⁽¹⁾, Dr. Kósa János⁽¹⁾, Dr. Halászlaki Csaba⁽²⁾, Dr. Balla Bernadett⁽¹⁾, Árvai Kristóf⁽¹⁾, Kirschner Gyöngyi⁽¹⁾, Dr. Putz Zsuzsanna⁽¹⁾, Dr. Dank Magdolna⁽¹⁾, Dr. Takács István⁽¹⁾

(1) Semmelweis Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

(2) Szent Margit Kórház Belgyógyászati Osztály, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A népesség 20–50%-ában találhatóak pajzsmirigybőbök, függően attól, hogy milyen módszerrel keressük azokat. Ezek döntő része ún. „hideg” gőb, amelyek 5–8%-a malignus vagy azzá válik. A malignitás diagnosztikájában a gyanút felvetheti az ultrahang, azonban napjainkban a vékonytű-aspirációs biopszia, illetve a citológia az „arany standard” módszer. Ugyanakkor, még a citológiai vizsgálatok 10–40%-a is bizonytalan eredményt szolgáltat, nem beszélve az értékeléskor még benignusnak tűnő „hideg” gőbök későbbi malignizálásáról. Az utóbbi időben előtérbe kerültek a genetikai tesztek, amelyek ebben a vonatkozásban hatékonyan egészíthetik ki a citológiai vizsgálatot, növelve a diagnosztikus hatékonyságot. A közleményben a szerzők összefoglalják a rendelkezésre álló ismereteket ezen genetikai tesztekkel illetően, beleértve az általuk kifejlesztett molekuláris patológiai panelt is.

Kulcsszavak: pajzsmirigybőbök, differenciált pajzsmirigyrák, vékonytű-aspirációs biopszia, genetikai teszt

Lakatos P, Tóbiás B, Kósa J, Halászlaki Cs, Balla B, Árvai K, Kirschner Gy, Putz Zs, Dank M, Takács I: MOLECULAR PATHOLOGY OF DIFFERENTIATED THYROID CANCERS: WHERE DO WE STAND IN 2016?

SUMMARY: Thyroid nodules can be found in 20–50% of the population of each country, depending on the method used to detect. The majority of these nodules are so-called „cold” nodules. Approximately, 5–8% of these „cold” nodules is or will become malignant. In the diagnostics of thyroid malignancies, suspicion can be based on ultrasound examination but the „gold standard” method is the fine needle aspiration biopsy and consequent cytology work-up. However, even this method results in a 10–40% uncertain diagnosis, not to mention the prediction of the malignant transformation of nodules that are benign at the time of the biopsy. Recently, genetic testing of these nodules appears to be of help in this respect, thus, improving diagnostic accuracy and efficiency. In the present publication, the up-to-date utilization approaches to genetic tests are reviewed including the molecular pathology method developed by the authors.

Keywords: thyroid nodules, differentiated thyroid cancer, fine needle aspiration biopsy, genetic testing

Magy Belorv Arch 2016; 69: 98–103.

A tapintható pajzsmirigybőbök előfordulása a népesség körében 4–7%,²⁴ de a csak ultrahanggal észlelhető kisebb bőbök aránya ennél lényegesen nagyobb, elérheti a 20–50%-ot is.^{13, 41} A bőbös strúma háttérében számos betegség állhat, előfordulása gyakoribb jódhányos területeken.^{14, 24, 39} A bőbök kb. 85%-a ún. „hideg” (jódot nem halmozó), 10%-a „meleg” (jódot mérsékelten halmozó) és 5%-a „forró” (jódot kifejezetten halmozó és a környező pajzsmirigyszövetet szupprimáló) bőb.⁴⁷ Az összes tapintható bőb kb. 5–10%-a malignus.²⁴ A malignus pajzsmirigybetegségek előfordulása nőkben kétszer gyakoribb, ugyanakkor a benignus strúma prevalenciája is ötszöröse a férfiakénak.^{16, 19, 45, 47} A malignus laesiók döntő többsége „hideg” bőbökben fordul elő. A „hideg” bőbök kb. 5–8%-a malignus.^{9, 15, 45}

A diagnosztikus tevékenység központi kérdése, hogy eldöntsük: az adott „hideg” bőb malignus-e a vizsgálat idején vagy azzá válhat-e a jövőben.⁴⁵

A pajzsmirigyrákok száma folyamatosan növekszik az elmúlt 25 évben.^{10, 16, 19, 45} Az ultrahangos vizsgálat számos gyanújelet láthat, amely felvetheti a malignitás lehetőségét egy pajzsmirigybőbben, azonban a végső diagnózist a vékonytű-aspirációs biopszia (FNAB) fogja megadni. Sajnos azonban az FNAB sem tud minden esetben határozott diagnózishoz segíteni minket. Nem ritka, hogy a citológiai vizsgálat sem tud definitív választ adni a dignitás kérdésére (atypia of undetermined significance – AUS; follicular lesion of undetermined significance – FLUS; follicular neoplasia – FN, suspicious follicular neoplasm – SFN; suspicious

malignant cells – SMC). Másrészt, egy adott pillanatban citológiai benignus göb is malignussá válhat a későbbiekben, tehát jó lenne tudni, hogy erre mekkora az esély. A bizonytalan eredményű citológiai leletek aránya 10–40% közötti.^{16, 33, 45}

Az utóbbi években az érdeklődés előterébe kerültek a genetikai tesztek. Több munkacsoport azt vizsgálja, hogy ezek a tesztek vajon tudnak-e segíteni a fentebb vázolt kérdésekben. Úgy tűnik, hogy tudnak.⁴⁵ A genetikai eltérések jelentősége különösen nagy az 1 cm-nél kisebb göbök esetében, mivel a malignus pajzsmirigybetegek fele ún. microcarcinoma.²⁰ Számos vizsgálat igazolta, hogy a genetikai vizsgálatok növelni tudják az FNAB diagnosztikus erejét.¹⁶

A malignus pajzsmirigy-tumörök genetikai elemzése során több gén jelentősége merült fel.²² Ilyen a BRAF (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1), a RAS kis GTP-áz fehérje családon belül a HRAS (homologous to the oncogene from the Harvey rat sarcoma virus), az NRAS (first isolated from a human neuroblastoma), a KRAS (homologous to the oncogene from the Kirsten rat sarcoma virus).^{8, 16, 28, 33, 36, 42, 45} Ezek a szomatikus mutációk a papillaris tumorok közel 50%-ában jelen vannak, míg a RET/PTC (rearranged during transfection tyrosine-kinase proto-oncogene / papillary thyroid carcinoma) génátrendeződések a tumorok 20%-ában találhatók meg.^{16, 36, 45} A RAS mutációk, illetve a PAX8/PPAR-gamma (paired box8/ peroxisome proliferator-activated receptor gamma) génátrendeződés a follicularis daganatok 80%-ában mutathatók ki.^{16, 45} Bizonytalan citológiai eredmény esetén a malignitás kockázata 15–75%, amelyet tovább növel egy genetikai eltérés jelenléte.^{27, 33} Bármelyik RAS mutáció pl. 79%-ra növeli a rák kockázatát.³⁰

A Semmelweis Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinikáján a világon elsők között állítottunk össze egy olyan génpanelt, amelynek negatív prediktív értéke 96,6% (specifitás: 96,2%, szenzitivitás: 38,5%) hároméves követés viszonylatában olyan „hideg” göbök esetében, amelyek citológiai negatívak voltak a vizsgálat kezdetén.^{43, 44} Ezzel tehát hatékonyan ki lehet válogatni azokat a göböket, amelyeket érdemes megoperálni még a daganat megjelenése előtt. Nikiforov és mtsai szintén a BRAF, RAS, RET/PTC és PAX8/PPAR-gamma genetikai variánsait vizsgálták malignus és benignus észak-amerikai FNAB mintákban.³³ Kimutatták, hogy e variánsok jelenléte a malignitás indikátora. A posztoperatív szövettani minták elemzése 31 esetben bizonyította az összefüggést a mutációk és a malignus laesiók között. Ezek a szerzők is azt találták, hogy a genetikai vizsgálat specifitása nagy, szenzitivitása viszont alacsony. Az ő tanulmányukban is voltak olyan daganatok, amelyekben nem lehetett kimutatni a vizsgált génelteréseket. Felvetődik annak is a lehetősége, hogy hosszabb követési idő során a szenzitivitás is javulna, illetve hogy lehetnek egyéb genetikai eltérések is a daganatok háttérben. A mi eredményeink alátámasztják ezeket a megállapításokat közel kétszer na-

gyobb (n = 779) mintán. Meg kell azonban jegyezni, hogy a mi esetünkben a mutációpozitív göbök 46,2%-ában jelent meg a malignitás három éven belül, míg ez a szám Nikiforovék esetében 97% volt.³³

Moses és mtsai bizonytalan eredményű citológiai mintákban vizsgálták a genetikai hátteret.²⁸ Lényegesen kisebb mintaszámon a mienkhez hasonló jó specifitást és alacsony szenzitivitást, illetve pozitív prediktív értéket találtak. Ugyanakkor, ellentétben velünk, ők alacsony negatív prediktív értéket észleltek, de az ő tanulmányuk keresztmetszeti volt és nem követéses, mint a mienk. Aragon Han és mtsai szintén kétségbe vonták a genetikai vizsgálatok hatékonyságát „hideg” göbökben.³ Ennek ellenére Wells és Santoro szerint a molekuláris patológiai vizsgálatoknak jelentős szerepe van a pajzsmirigy-göbök diagnosztikájában.⁴⁸ Nikiforovék egy másik közleményükben a genetikai teszteknek nagy pozitív és negatív prediktív értéket tulajdonítottak a bizonytalan citológiájú göbök vizsgálatában.³²

Beaudenon-Huibregtse és mtsai kimutatták, hogy a genetikai tesztek hatékonyan egészítik ki a citológiai vizsgálatot klinikai körülmények között.⁶ Ők AUS/FLUS eseteket tanulmányoztak. Szerintük a molekuláris patológiai vizsgálat segít az egyénre szabott sebészi és gyógyszeres kezelés kialakításában, csökkentve a diagnosztikus, illetve a többlépéses sebészi beavatkozások számát. Liu és mtsai szintén arra jutottak, hogy a genetikai variánsok kimutatása növeli a citológia diagnózis pontosságát a kínai populációban is.²⁶ Cantara és mtsai 235 pajzsmirigyműtét előtt és után gyűjtött mintán hasonló eredményre jutottak.⁷

A Nikiforov-tanulmányból tudjuk, hogy a BRAF mutáció észlelhető leggyakrabban a pajzsmirigy „hideg” göbökben.³³ Papillaris tumor esetén a prevalencia elérheti a 45–50%-ot.¹⁶ A mi adataink hazai populációban is alátámasztják ezt a megfigyelést.⁴⁶ A RAS és a RET/PTC eltérések a papillaris tumorok 10–20%-ában vannak jelen. A PAX8/PPAR-gamma átrendeződést a follicularis adenomák és a papillaris carcinomák follicularis variánsainak 2–10%-ában figyelték meg.^{31, 36} A mi anyagunkban csak néhány RAS mutációt és RET/PTC átrendeződést találtunk,⁴⁶ ami arra utalhat, hogy a mi földrajzi régiókban ezek előfordulása ritkább lehet. Másrészt, mi egyáltalán nem találtunk PAX8/PPAR-gamma eltérést a nagyszámú mintában. Hogy ez magyar sajátosság, vagy más áll a háttérben, még tisztázandó.

Munkacsoportunk írta le elsőként a CYP24A1 (24-hidroxiláz) expressziójának jelentős növekedését papillaris pajzsmirigy-carcinómában.⁴ A CYP24A1 a D-vitamint neutralizáló enzim. Aktivitásának fokozódása a D-vitamin helyi koncentrációját mérsékli, amely egyúttal a D-vitamin antitumor hatásának csökkenésével jár. A papillaris daganatokban észlelt CYP24A1 növekedés így a daganat növekedését segíti. És valóban, további vizsgálatainkban azt láttuk, hogy minél nagyobb a CYP24A1 expressziója a daganatszövetben, annál agresszívebb a tumor viselkedése.⁵ Így a

CYP24A1 expressziójának mérése prognosztikus markerként is értékelhető.

Több tanulmány vizsgálta a genetikai eltérések, különösen a BRAF V600E mutáció és a pajzsmirigy-tumorok közötti összefüggéseket.^{12, 18} Ezek a munkák is hasznosnak ítélték a genetikai tesztek, de meg kell jegyezni, hogy ezek sem követéses vizsgálatok voltak egy kivételével. Cradic és mtsai egy prospektív vizsgálatban azt találták, hogy a BRAF T1799A mutáció – amely különösen gyakori a koreai népességben – kimutatható olyan papillaris carcinomás betegek vérében, akiknek reziduális vagy metasztatikus folyamata van.¹¹ Ez hasznos adat lehet az ilyen betegek gondozásában. A mi biopsziás mintáinkban hasonlóképpen hasznosnak találtuk a BRAF V600E mutáció jelenlétét, amely viszont a kaukázusi népességben fordul elő gyakran.

A 3 éves követés során a genetikai tesztek növekvő szenzitivitását észleltük papillaris daganatok esetén. A citológiai negativitás mellett a molekuláris eltérések hiánya nagy biztonsággal kizárta a malignitás kockázatát. A teszt specificitása a kezdetektől fogva magas volt, és ez így is maradt a hároméves követés során.

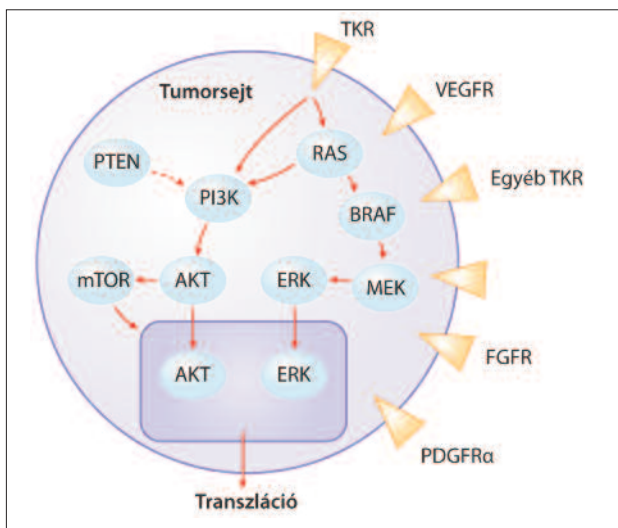
Allandó vita tárgya, hogy a genetikai eltérések a pajzsmirigy-daganatok okai vagy következményei. Három újabb tanulmány az FNAB mintákban talált molekuláris patológiai variációkat elemezte.^{7, 32, 33} Azt

találta, hogy ezek jelenléte kifejezetten erős prediktora a ráknak, és ezt a szövettani vizsgálat az esetek 89%–97%-ában meg is erősítette.¹⁷ A BRAF V600E, a RAS mutációk, illetve a RET/PTC és PAX8/PPAR-gamma génátrendeződések észlelése hozzájárulhat a malignitás diagnózisához. A MAPK/ERK (mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase) és a PI3K/Akt (lipid kinase phosphoinositid-3-kinase) jelátviteli útvonal (*1. ábra*) fontos szerepet játszik a sejtek működésében.³⁸ Az ezeket az útvonalakat alkotó fehérjéket kódoló gének mutációja gyakran kimutatható differenciált pajzsmirigy-rákokban. A genetikai aberrációk hozzájárulhatnak a jelátviteli utak kóros aktivációjához, és következményesen a follicularis sejt malignus átalakulásához.²⁵ Ha megértjük ezt a folyamatot részleteiben, akkor lehetőségünk lesz ezen útvonalak célzott terápiás gátlására is, ezzel a diagnosztikus tevékenység mellett a genetikai vizsgálat a megfelelő terápiás döntéshez is hozzájárulhat.³⁸ Az új mitogén extracelluláris kináz (MEK) gátlók fejlesztése különösen ígéretes ebből a szempontból. Ezért pl. a BRAF V600E mutáció vizsgálata terápiás szempontból is egyre fontosabbá válhat papillaris carcinomában.⁴⁹

A rosszul differenciált és anaplasticus pajzsmirigy-rákok a papillaris és follicularis tumorok dedifferenciációjával jönnek létre (*2. ábra*). Ezt a folyamatot a RAS onkogén mutációi serkentetik.^{17, 34} Ennek alapját az az adat képezi, amely szerint a mutáns RAS elősegíti a kromoszomális instabilitást.³⁷ Nikiforova és mtsai szerint a BRAF mutációk jellegzetes fenotípust hoznak létre papillaris carcinomában, és ezzel hozzájárulnak ezek átalakulásához kevésbé differenciált daganatokká.³⁵

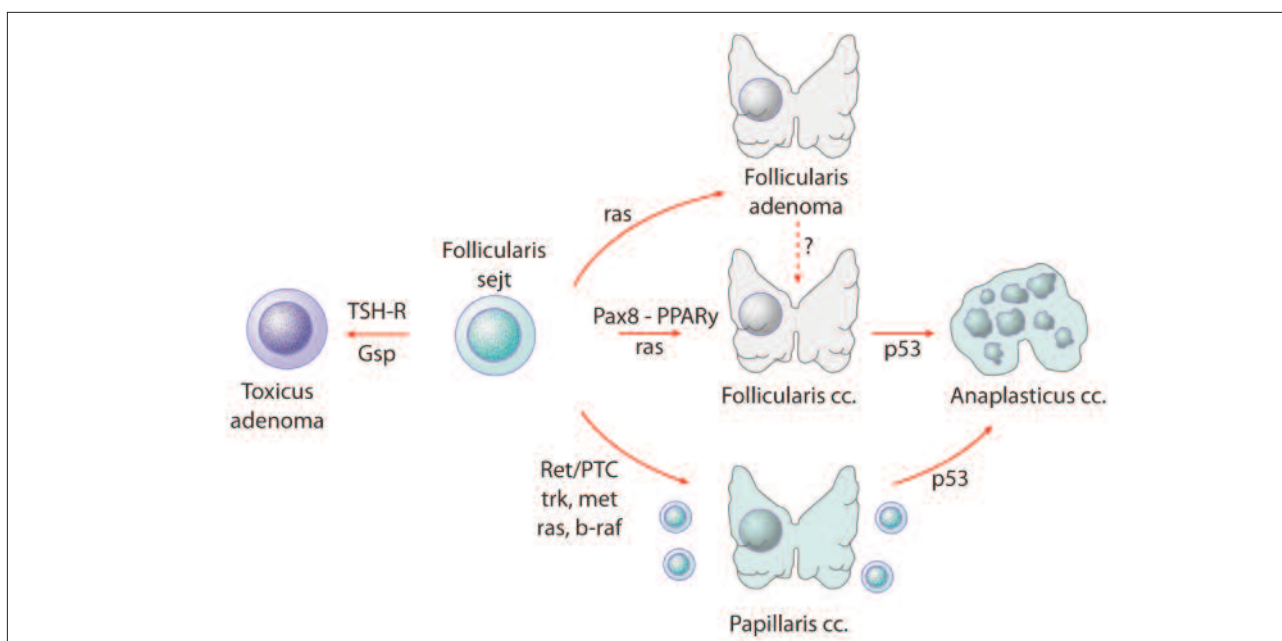
Musholt és mtsai szerint a genetikai vizsgálatok gyorsak és költséghatékonyak.²⁹ Elősegítik a preoperatív diagnosztikát, a műtési forma meghatározását, és prognosztikai értékük is van. Yip és mtsai szintén azt találták, hogy a BRAF, RAS, PAX8-PPAR-gamma és RET-PTC gének vizsgálata jelentősen hozzájárul a megfelelő műtési ellátáshoz, illetve a differenciált pajzsmirigy-rákos betegek definitív kezeléséhez.⁵⁰

Minél több pajzsmirigy-incidentalomát vizsgálunk, annál nagyobb lesz ennek a költségvonzata. Az új molekuláris markerek alkalmazása javítani fogja a differenciált pajzsmirigy-tumorok ellátását. Ugyanakkor tényleges költséghatékonyságukat további vizsgálatoknak kell még tisztázni. Lawrence Lee és mtsai számításai alapján a jól megválasztott és validált genetikai tesztek költséghatékonyak lehetnek az AUS göbök kivizsgálásában.²³ Ezen vizsgálatok árát azonban csökkenteni kell az USA-n kívüli egészségügyi rendszerekben, hogy az ottani körülmények között is biztosítani lehessen a költséghatékonyságot.² Az USA-ban jelenleg három genetikai panel érhető el a pajzsmirigy-göbök tesztelésére. A Veracyte cég Afirma tesztje 167 gén vizsgálatával egy ún. „rule-out” teszt, azaz kizárja a malignitást.¹ Az Asuragen cég miRinform panelje 17 gént és néhány mikro RNS-t tartalmaz, és ez egy „rule-



1. ábra. A főbb jelátviteli utak (RAS-BRAF-MEK-ERK és a PTEN-PI3K-AKT-mTOR) pajzsmirigy-tumorokban.
(Megjegyzés: a szaggatott vonal gátlást jelent)

BRAF = v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1; RAS = kis GTP-áz protein csoport; MEK = mitogénaktivált proteinkináz; ERK = extracellular signal-regulated kináz; PTEN = phosphatase and tensin homolog; mTOR = mechanistic target of rapamycin; PI3K = foszfoinozítid-3-kináz; AKT = RAC-alfa serine/threonine-protein kináz; PDGFRα = platelet derived growth factor alfa; FGFR = fibroblast growth factor receptor; VEGFR = vascular endothelial growth factor receptor; TKR = tirozinkináz-receptor



2. ábra. A pajzsmirigy-tumороk kialakulásának mechanizmusa mai tudásunk szerint⁴⁰

TSH-R = TSH-receptor; Gsp = G-fehérje stimulatórikus alegység; RET/PTC = rearranged during transfection tyrosine-kinase proto-oncogene / papillary thyroid carcinoma fúziós protein; PAX8/PPAR-gamma = paired box8/peroxisome proliferator-activated receptor gamma fúziós protein; trk = tirozinkináz; met = MET proto-onkogén / hepatocyte growth factor receptor; BRAF = v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1; RAS = kis GTPáz protein csoport; p53 = p53 (TP53) tumorszuppresszor gén

in”, azaz malignitás gyanúját megerősítő vizsgálat.²¹ A University of Pittsburgh által kifejlesztett módszer a Thyroseq 56 gén vizsgálatával méri fel a malignitás kockázatát pajzsmirigy-göbökben.³⁰ Az amerikai vizsgálatok ára 2–4 ezer dollár között van. Európában egyelőre csak az általunk kifejlesztett rendszer érhető el, amelynek költsége mintegy tizedrésze az amerikai tesztekének, így nagy valószínűséggel hatékonyan járulhat hozzá a „hideg” göbök hazai vizsgálatához.

Köszönetnyilvánítás: Saját munkánkat az ETT-10-151/2009 pályázat keretében és az Osseus Alapítványtól elnyert támogatások biztosították.

Irodalom

- Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, Diggans J, Friedman L, Kloos RT, LiVolsi VA, Mandel SJ, Raab SS, Rosai J, Steward DL, Walsh PS, Wilde JI, Zeiger MA, Lanman RB, Haugen BR: Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N Engl J Med* 2012; **367**: 705-715.
- Alexander EK, Schorr M, Klopfer J, Kim C, Sipos J, Nabhan F, Parker C, Steward DL, Mandel SJ, Haugen BR: Multicenter clinical experience with the Afirma gene expression classifier. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; **99**: 119-125.
- Aragon Han P, Olson MT, Fazeli R, Prescott JD, Pai SI, Schneider EB, Tufano RP, Zeiger MA: The impact of mole-

cular testing on the surgical management of patients with thyroid nodules. *Ann Surg Oncol* 2014; **21**: 1862-1869.

- Balla B, Kosa JP, Tobias B, Halaszlaki C, Takacs I, Horvath H, Speer G, Nagy Z, Horanyi J, Jaray B, Szekely E, Lakatos P: Marked increase in CYP24A1 gene expression in human papillary thyroid cancer. *Thyroid* 2011; **21**: 459-460.
- Balla B, Tobias B, Kosa JP, Podani J, Horvath P, Nagy Z, Horanyi J, Jaray B, Szekely E, Krenacs L, Arvai K, Dank M, Putz Z, Szabo B, Szili B, Valkusz Z, Vasas B, Gyori G, Lakatos P, Takacs I: Vitamin D-neutralizing CYP24A1 expression, oncogenic mutation states and histological findings of human papillary thyroid cancer. *J Endocrinol Invest* 2015; **38**: 313-321.
- Beaudenon-Huibregtse S, Alexander EK, Guttler RB, Herschman JM, Babu V, Blevins TC, Moore P, Andruss B, Labourier E: Centralized molecular testing for oncogenic gene mutations complements the local cytopathologic diagnosis of thyroid nodules. *Thyroid* 2014; **24**: 1479-1487.
- Cantara S, Capezzone M, Marchisotta S, Capuano S, Busonero G, Toti P, Di Santo A, Caruso G, Carli AF, Brilli L, Montanaro A, Pacini F: Impact of proto-oncogene mutation detection in cytological specimens from thyroid nodules improves the diagnostic accuracy of cytology. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; **95**: 1365-1369.
- Cheng SY, Ringel MD: Frontiers in thyroid cancer: December 2009. *Thyroid* 2009; **19**: 1297-1298.
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlum-

- berger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM: Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; **19**: 1167-1214.
10. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM: Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; **16**: 109-142.
11. Cradic KW, Milosevic D, Rosenberg AM, Erickson LA, McIver B, Grebe SK: Mutant BRAF(T1799A) can be detected in the blood of papillary thyroid carcinoma patients and correlates with disease status. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **94**: 5001-5009.
12. DiLorenzo MM, Miller JL, Tuluc M, Wang ZX, Savarese VW, Pribitkin EA: False-positive FNA due to highly sensitive BRAF assay. *Endocr Pract* 2014; **20**: e8-e10.
13. Etzel M, Happel C, von Muller F, Ackermann H, Bojunga J, Grunwald F: [Palpation and elastography of thyroid nodules in comparison]. *Nuklearmedizin* 2013; **52**: 97-100.
14. Fleury Y, van Melle G, Woringer V, Temler E, Gaillard RC, Portmann L: [Iodine nutrition and prevalence of goiter in adolescents in the Canton of Vaud]. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; **129**: 1831-1838.
15. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, Orcutt J, Moore FD, Jr., Larsen PR, Marqusee E, Alexander EK: Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 3411-3417.
16. Halaszlaki C, Lakatos P, Kósa PJ, Balla B, Járay B, Takács I: [Genetic background of thyroid cancers]. *Lege Artis Medicinae* 2012; **22**: 9-16.
17. Howell GM, Hodak SP, Yip L: RAS mutations in thyroid cancer. *Oncologist* 2013; **18**: 926-932.
18. Kim SW, Lee JI, Kim JW, Ki CS, Oh YL, Choi YL, Shin JH, Kim HK, Jang HW, Chung JH: BRAFV600E mutation analysis in fine-needle aspiration cytology specimens for evaluation of thyroid nodule: a large series in a BRAFV600E-prevalent population. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; **95**: 3693-3700.
19. Konrády A: [Malignant diseases of the thyroid]. In: Lakatos, P., Takács, I. (szerk.): [Thyroid disease practice site]. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2007, 154-182.
20. Kovács GL, Góth M: [Difficulties in the treatment and follow up of papillary thyroid microcarcinoma]. *Magy Belorv Arch* 2013; **66**: 251-255.
21. Labourier E, Shifrin A, Busseniers AE, Lupo MA, Manganeli ML, Andruss B, Wylie D, Beaudenon-Huibregtse S: Molecular Testing for miRNA, mRNA, and DNA on Fine-Needle Aspiration Improves the Preoperative Diagnosis of Thyroid Nodules With Indeterminate Cytology. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; **100**: 2743-2750.
22. Lakatos P: Genetikai vizsgálatok alkalmazása a differenciált pajzsmirigyrákos betegek ellátásában. *Magyar Belorvosi Archivum* 2014; **67**: 338-342.
23. Lee L, How J, Tabah RJ, Mitmaker EJ: Cost-effectiveness of molecular testing for thyroid nodules with atypia of undetermined significance cytology. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; **99**: 2674-2682.
24. Leövey A: [Nodular diseases of thyroid gland]. In: Leövey A, Nagy VE, Paragh GKR (szerk.): [Disease of Endocrinology and Metabolism]. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2011, 162-173.
25. Liu B, Kuang A: [Genetic alterations in MAPK and PI3K/Akt signaling pathways and the generation, progression, diagnosis and therapy of thyroid cancer]. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi* 2012; **29**: 1221-1225.
26. Liu S, Gao A, Zhang B, Zhang Z, Zhao Y, Chen P, Ji M, Hou P, Shi B: Assessment of molecular testing in fine-needle aspiration biopsy samples: an experience in a Chinese population. *Exp Mol Pathol* 2014; **97**: 292-297.
27. Maia FF, Matos PS, Pavin EJ, Zantut-Wittmann DE: Thyroid imaging reporting and data system score combined with Bethesda system for malignancy risk stratification in thyroid nodules with indeterminate results on cytology. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; **13**: 12525.
28. Moses W, Weng J, Sansano I, Peng M, Khanafshar E, Ljung BM, Duh QY, Clark OH, Kebebew E: Molecular testing for somatic mutations improves the accuracy of thyroid fine-needle aspiration biopsy. *World J Surg* 2010; **34**: 2589-2594.
29. Musholt TJ, Fottner C, Weber MM, Eichhorn W, Pohlenz J, Musholt PB, Springer E, Schad A: Detection of papillary thyroid carcinoma by analysis of BRAF and RET/PTC1 mutations in fine-needle aspiration biopsies of thyroid nodules. *World J Surg* 2010; **34**: 2595-2603.
30. Nikiforov YE, Carty SE, Chiosea SI, Coyne C, Duvvuri U, Ferris RL, Gooding WE, LeBeau SO, Otori NP, Seethala RR, Tublin ME, Yip L, Nikiforova MN: Impact of the Multi-Gene ThyroSeq Next-Generation Sequencing Assay on Cancer Diagnosis in Thyroid Nodules with Atypia of Undetermined Significance/Follicular Lesion of Undetermined Significance Cytology. *Thyroid* 2015; **25**: 1217-1223.
31. Nikiforov YE, Nikiforova MN: Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2011; **7**: 569-580.
32. Nikiforov YE, Otori NP, Hodak SP, Carty SE, LeBeau SO, Ferris RL, Yip L, Seethala RR, Tublin ME, Stang MT, Coyne C, Johnson JT, Stewart AF, Nikiforova MN: Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; **96**: 3390-3397.
33. Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, Haugen BR, Klopper JP, Zhu Z, Fagin JA, Falciglia M, Weber K, Nikiforova MN: Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **94**: 2092-2098.
34. Nikiforova MNYe N (eds.): Molecular Testing of Thyroid FNA Samples. In: Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid, ed. Nikiforov YE, Biddinger PW, Thompson LDR, MD: Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore 2009.
35. Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, Biddinger PW, Knauf JA, Basolo F, Zhu Z, Giannini R, Salvatore G, Fusco A, Santoro M, Fagin JA, Nikiforov YE: BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**: 5399-5404.

36. **Nikiforova MN, Nikiforov YE:** Molecular diagnostics and predictors in thyroid cancer. *Thyroid* 2009; **19**: 1351-1361.
37. **Saavedra HI, Knauf JA, Shirokawa JM, Wang J, Ouyang B, Elisei R, Stambrook PJ, Fagin JA:** The RAS oncogene induces genomic instability in thyroid PCCL3 cells via the MAPK pathway. *Oncogene* 2000; **19**: 3948-3954.
38. **Saez JM:** Treatment directed to signalling molecules in patients with advanced differentiated thyroid cancer. *Anticancer Agents Med Chem* 2013; **13**: 483-495.
39. **Santana Lopes M, Jacome de Castro J, Marcelino M, Oliveira MJ, Carrilho F, Limbert E:** [Iodine and thyroid: what a clinic should know]. *Acta Med Port* 2012; **25**: 174-178.
40. **Schlumberger M, Pacini F, Tuttle RM:** Thyroid tumors (4th ed) Institut Médico-Educatif, Paris, 2015
41. **Tamez-Perez HE, Rodriguez-Valadez F, Elizondo-Riojas G, Hernandez-Coria MI, Gomez-de Ossio MD, Tamez-Pena AL:** [Thyroid incidentaloma frequency in a university hospital]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011; **49**: 197-200.
42. **Theoharis C, Roman S, Sosa JA:** The molecular diagnosis and management of thyroid neoplasms. *Curr Opin Oncol* 2012; **24**: 35-41.
43. **Tobias B, Balla B, Kosa J, Horanyi J, Takacs I, Nagy Z, Horvath P, Jaray B, Szekely E, Istok R, Szekely T, Lakatos P:** Detection of somatic oncogene alterations in FNA samples of cold nodules and 3 years follow-up of patients in Hungary. In: *ECE2015, ECE Program Book* 2015; 05. 16–20., Dublin.
44. **Tóbiás B, Balla B, Kósa PJ, Árvai K, Horváth P, Halászlaki C, Horányi J, Járay B, Székely E, Székely T, Istók R, Lakatos P:** Euthyreosisos „hideg” gőbös pajzsmirigybetegek biopsziás mintáinak genetikai vizsgálata és követése. *Magyar Belorvos Archivum* 2014; **67(S)**: 100.
45. **Tobias B, Balla B, Kosa PJ, Horanyi J, Takacs I, Bolony E, Halaszlaki C, Nagy Z, Speer G, Jaray B, Szekely E, Istok R, Lakatos P:** [Comparative study of somatic oncogene mutations in normal thyroid tissues and thyroid neoplasms]. *Orv Hetil* 2011; **152**: 672-677.
46. **Tobias B, Halaszlaki C, Balla B, Kosa JP, Arvai K, Horvath P, Takacs I, Nagy Z, Horvath E, Horanyi J, Jaray B, Szekely E, Szekely T, Gyori G, Putz Z, Dank M, Valkusz Z, Vasas B, Ivanyi B, Lakatos P:** Genetic Alterations in Hungarian Patients with Papillary Thyroid Cancer. *Pathol Oncol Res* 2015; aug. 11., epub
47. **Valkusz Zs:** [Thyroid nodule]. In: Lakatos P, Takács I (szerk.): [Thyroid disease practice site], Semmelweis Kiadó, Budapest, 2007; 83-94.
48. **Wells SA, Jr, Santoro M:** Update: the status of clinical trials with kinase inhibitors in thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; **99**: 1543-1555.
49. **Xing M:** BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications. *Endocr Rev* 2007; **28**: 742-762.
50. **Yip L, Wharry LI, Armstrong MJ, Silbermann A, McCoy KL, Stang MT, Otori NP, LeBeau SO, Coyne C, Nikiforova MN, Bauman JE, Johnson JT, Tublin ME, Hodak SP, Nikiforov YE, Carty SE:** A clinical algorithm for fine-needle aspiration molecular testing effectively guides the appropriate extent of initial thyroidectomy. *Ann Surg* 2014; **260**: 163-168.

Levelezési cím: Dr. Lakatos Péter
 Semmelweis Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika
 1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/A
 Tel.: +36 (1) 210-0278/51566
 e-mail: lakatos.peter@med.semmelweis-univ.hu

MA ÉS HOLNAP. BEPILLANTÁS A SZUBSZTITÚCIÓS TERÁPIÁT IGÉNYLŐ KÓRKÉPEK GYERMEKENDOKRINOLÓGIAI ELLÁTÁSÁBA

Dr. Halász Zita⁽¹⁾, Dr. Bertalan Rita⁽²⁾, Dr. Erhardt Éva⁽³⁾, Dr. Felszeghy Enikő⁽⁴⁾, Dr. Gellén Balázs⁽⁵⁾, Dr. Luczay Andrea⁽¹⁾, Dr. Muzsnai Ágota⁽⁶⁾, Dr. Péter Ferenc⁽⁶⁾

(1) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Gyermekklinika, Budapest

(2) Csolnoky Ferenc Kórház, Veszprém

(3) Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ Gyermekgyógyászati Klinika, Pécs

(4) Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Gyermekklinika, Debrecen

(5) Szegedi Tudományegyetem, Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi Központ, Szeged

(6) Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A szerzők rövid áttekintést adnak a gyermek- és serdülőkori hormonpótlás kihívásairól. Négy téma kerül megbeszélésre: a congenitalis adrenalis hyperplasia 21-hidroxiláz-defektus, az 1-es típusú diabetes mellitus, a hypogonadismus és a növekedéshormon-hiány. A terápia legfontosabb célja, hogy megakadályozza a gyermek szomatikus és pszichés fejlődésének zavarát, és biztosítsa az életteni állapotnak megfelelő kezelést. A betegségek jelentős részében a kezelés az egész életen át húzódik, a gyermekkortól kezdődően a felnőttkoron át. A szerzők munkájukban röviden ismertetik a szubsztitúciót igénylő kórképek ellátásának helyzetét napjainkban, és felvillantják a jövőbeli lehetőségeket.

Kulcsszavak: hormonpótlás, congenitalis adrenalis hyperplasia, 1-es típusú diabetes mellitus, hypogonadismus, növekedéshormon-hiány

Halász Z, Bertalan R, Erhardt É, Felszeghy E, Gellén B, Luczay A, Muzsnai Á, Péter F: PRESENT AND FUTURE. A BRIEF OVERVIEW OF PEDIATRIC HORMONAL REPLACEMENT THERAPY

SUMMARY: In this review authors present a short summary of the challenge in the hormonal replacement therapy during childhood and adolescence. Four main topics are discussed: treatment of congenital adrenal hyperplasia 21-hydroxylase deficiency, type 1 diabetes mellitus, growth hormone deficiency and hypogonadism. As being lifelong disorders in most cases treatment continues from childhood to adulthood as well. The main goal of treatment is to avoid disturbed somatic and psychological development and initial treatment to physiological conditions. Authors give a brief overview of the present management of the disorders and mention some aspects of future possibilities.

Keywords: hormonal replacement therapy, congenital adrenal hyperplasia, type1 diabetes mellitus, hypogonadism, growth hormone

Magy Belorv Arch 2016; 69: 104–109.

A hormonpótló terápia célja, hogy biztosítsa a szervezet számára szükséges hormonhatást, figyelembe véve az endogén szekréció és szabályozás sajátosságait is (például cirkadián ritmus). Ezen célok szem előtt tartása a gyermek- és ifjúkorban szükséges kezelések során is kiemelt fontosságúak amellet, hogy a kezelés alkalmazási módja jelentősen befolyásolja a terápia elfogadását és az adherenciát a gyermek és a szülő részéről egyaránt. A gyermekendokrinológiai ellátás kapcsán a szomatikus fejlődés mértéke (a testmagasság és a testsúly változása, a másodlagos nemi jelek megjelenése) tükrözi a szubsztitúciós kezelés hatékonyságát. Az

utóbbi évtized genetikai kutatásainak eredményei sok esetben lehetővé teszik a diagnózis korai felállítását és a megfelelő kezelés megkezdését, új kihívást jelentve ezzel a gyermekendokrinológusok számára. Az elmúlt évtizedben megfigyelhető gyógyszerkutatási és technikai eredmények reményt nyújtanak a gyermek- és ifjúkorban szükséges szubsztitúciós terápiák jövőbeni további fejlődéséhez.

Congenitalis adrenalis hyperplasia (21-hidroxiláz-defektus) (Dr. Luczay Andrea, Dr. Gellén Balázs)

A congenitalis adrenalis hyperplasia (CAH) 21-hidroxiláz-defektus (21OHD) klasszikus formája korszerű ellátásának első lépése az idejében történő diagnózis. Ennek alappillére a Magyarországon jelenleg még nem elérhető újszülöttkori tömegszűrés. Ez a fiúkban, a sóvesztő formában a sóvesztő krízis megelőzését tenné lehetővé, intersex genitáliákkal született lányokban pedig meggyorsítaná a diagnózis felállítását. A szűrés alapját a vér 17-hidroxiprogesteron- (17OHP-) szint mérése jelenti. Ennek módszere jelentősen változott az évek során, a jelenleg használt módszerek a gesztációs kornak megfelelő cut-off értékek használatával már kellő pozitív prediktív értékkel bírnak, és a szűrés költséghatékonysága megegyezik a többi szűrt betegséggel.²⁹

A diagnózis felállítása után a kezelés célja a fokozott androgéntermelés visszaszorítása, és a hiányzó hormonok (glükó- és mineralokortikoidok) pótlása. Megfelelő kezeléssel elkerülhető mind az adrenalis krízis, mind a virilisatio, és biztosítható a betegek megfelelő növekedése. A glükokortikoid pótlására gyermekkorban rövid féléletideje miatt a kortizol (hydrocortison) javasolt 8–15 mg/testfelszín m²/nap adagban, 3–4 részre osztva. Az adag titrálása a beteg androgénhormonszintjeinek és antropometriai paramétereinek figyelembevételével történik. A 17 mg/testfelszín m²/nap vagy a feletti adag bizonyítottan rontja a betegek növekedését.¹⁸ Egyelőre klinikai vizsgálatok keretében, felnőttekben biztató eredményeket közöltek olyan módosított glükokortikoidkészítményekkel, amelyek a mellékvesekéreg élettani hormonelválasztását utánóztatva fejtik ki hatásukat. Ezekről jobb kezelési eredményeket és betegadherenciát várhatunk majd.^{16, 31} Nehezen beállítható betegek esetében vannak próbálkozások arra is, hogy folyamatos subcutan kortizolinfúzióval biztosítsák a megfelelő glükokortikoidpótlást. Ez a gyakorlat számos nehézséggel jár, és sok kérdést vet fel, így nem valószínű, hogy széles körben elterjed.¹² A mineralokortikoid pótlása fludrocortisonnal történik, napi 0,05–0,2 mg adagban. A mineralokortikoid adag meghatározása a plazmarenin-aktivitás és a szérumnátrium-, szérumkáliumszint mérése alapján történik. A mineralokortikoidpótlás – elsősorban az első életévben – a nem sóvesztő formában szenvedő betegek számára is ajánlott, mert ezzel csökkenthető a betegek glükokortikoidigénye. Sópótlásra sóvesztő betegek esetében az első életévben van szükség, később a táplálék igény szerinti sózása megfelelő sóbevitelt biztosít.

A kezelés hatékonyságát az első életévben 3–4 havonta, később maximum 6 havonta ajánlott ellenőrizni. A már említett antropometriai adatok mellett (testsúly, testmagasság, serdülési stádiumok, évente csontkor) a hormonszintek közül az ACTH mérése önmagában nem alkalmas a kezelés ellenőrzésére. A normális ACTH-szintre való törekvés jelentős túlkezelést okoz. A plazmarenin-aktivitás meghatározás elsősor-

ban a mineralokortikoidpótlás hatékonyságáról ad információt, illetve mineralokortikoidot nem kapó betegek esetén annak szükségességére hívhatja fel a figyelmet. A cél itt is a normális tartomány felső határa kell legyen. A mellékvesekéreg androgén hormonjai közül az androsztendion- és a dehidro-epiandroszteron-szulfát- (DHEAS-) szint mérése jól használható a glükokortikoid adag titrálásához, a serdülőkor felé közeledve a nem és Tanner-stádium szerinti (általában laboratóriumspecifikus) normális értékekre van szükség. A kezelés céltartománya itt is a normális érték felső tartománya kell, hogy legyen. A 17OHP szintje jelentős napszakos ingadozást mutat, így önmagában napi egyszeri mintavétellel történő meghatározása kevésbé informatív. Jól használható azonban a napi profil meghatározása, ami gyógyszer előtti és utáni, valamint éjszakai mérésből áll, és a mintavétel történhet száritott vérfolt formájában, ami lehetővé teszi a stresszmentes otthoni vérvételt. Hazánkban ezt a módszert Sólyom János professzor vezette be, a budapesti II. Gyermekgyógyászati Klinika laboratóriumában a 2000-es évek második feléig volt erre lehetőség.⁷ Jelenleg Szegeden érhető el ez a vizsgálat. Nagyobb gyerekeknél és serdülőknél a nyálból történő napszaki profillal is jó eredmények érhetők el.

A gondozóközpontoknak a saját tapasztalatuk és a rendelkezésre álló lehetőségek közül kell kiválasztani a megfelelőt, tekintetbe véve például a vizsgálatok vérgényét és az eredmények elkészültéig eltelő időt is.

1-es típusú diabetes mellitus

(Dr. Felszeghy Enikő, Dr. Erhardt Éva)

Az elmúlt, csaknem 100 évben, az inzulin előállításában történt újítások új távlatokat nyitottak az 1-es típusú diabetes mellitus eredményes gyógykezeléséhez. A terápiás célértékek elérése leginkább a napjában többször adott inzulin (multiple daily injection, MDI), az úgynevezett intenzív konzervatív terápiával (ICT) lehetséges.

Az 1980-as évek elején az inzulin subcutan alkalmazására a betegek még fecskendőket használtak túlvél, amellyel nagy volt a lehetőség hibás dózis beállítására. Ezen az új inzulinbeadó eszközök (inzulin pen, jet, injector) jelentősen javítottak.²⁸

Az inzulinkezelés leginkább élettani módja manapság az intenzív terápia inzulinpumpával, más néven folyamatos subcutan inzulininfúziós terápia (continuous subcutaneous insulin infusion = CSII). A CSII elterjedését az ultragyors hatású, inzulinanalóg készítmények megjelenése nagymértékben elősegítette.⁹

Nagy előrelépést jelentett az analóg inzulinok gyermekkori biztonságos használata. Az inzulinpumpa használatával lehetőség nyílik részben a gyermekkorra jellemző kis inzulinigény és a kifejezettebb hypoglykaemia hajlam,¹³ valamint a serdülőkorra jellemző hajnali jelenség kivédésére. Kisebbségi a Somogyi-effektus vércukoremelő hatása, mivel az inzulinpumpa használata lehetőséget nyújt arra, hogy az alacsony vércukor-

szint kompenzációjára elfogyasztott extra szénhidrát mennyiségének ismeretében a célvércukorérték eléréséhez szükségesnél több szénhidrát inzulinigényét megadja, és ezt a beteg a pumpa használatával subcutan be is juttassa.¹⁹

Az inzulinpumpák működésének megbízhatóságát tovább fokozta, és a hypoglykaemia, ezen belül is az éjszakai alacsony vércukorszint veszélyét nagyban csökkentette a 2006 óta használható Paradigm 222 szenzoros inzulinpumpa. Ennek továbbfejlesztése a Paradigm VEO, majd Paradigm G640 inzulinpumpa, amely már nemcsak a vércukorszint-változásokról ad jelentést a felhasználónak,³² de különböző trendriasztások lehetőségével felhívja a figyelmet a vércukorszint gyors csökkenésére vagy emelkedésére, és a beállításoknak megfelelően fel is függeszti az inzulin adagolását. Mindezek segítségével nemcsak a veszélyt jelentő hypoglykaemiák kerülhetőek el, de csökkenthető az alacsony vércukorértéken eltöltött idő. Emellett az egyenletesebb vércukorszintek jobb szénhidrátanyagcsere-kontrollt tesznek lehetővé, ami a HbA_{1c}-értékek javulásával fejezhető ki.¹⁴ A szenzoraugmentált pumpák (SAP) alkalmazása természetesen csak akkor jelent előnyt az ITDM kezelésében, ha a lehetőség a szenzor használatára meg is valósul. Ennek egyik akadálya a műszer viszonylag magas költségigénye, amit azonban Magyarországon jelenleg az Országos Egészségbiztosítási Pénztár a 6 éves kor alatti gyermekek részére, és meghatározott egyéni elbírálás alapján más esetekben is, egyedi méltányossággal biztosít. Így lehetőség nyílik arra is, hogy konzervatív vagy MDI-terápiában részesülő 6 év alatti gyermekek esetében is legyen mód egyedi méltányossággal folyamatos vércukorszint-monitorozásra (continuous glucose monitoring system, CGMS), ami megkönnyíti a szülők és diabeteses gyermekeik mindennapjait.

A fejezet terjedelmi korlátai miatt jelenleg nem térünk ki a hosszú hatású bázis analóg inzulin készítmények fajtáira, melyek közül van, amelyik nemrég került forgalomba.

Az inzulinkezelés kezdeteitől fogva folyamatos gyógyszerfejlesztés folyik a „tümentes”, ezáltal fájdalommentes terápia megvalósítására, ami a gyermekgyógyászatban kifejezetten fontos szempont.²⁸ Jelenleg az alábbi inzulinkészítmények fejlesztése folyik különböző centrumokban, világszerte: inhalációs inzulin, szájspray, transzdermalis inzulin és orális inzulinkészítmények. Az inzulin orális alkalmazásakor ki kell védeni a gyomor savas közegét és számos emésztőenzim hatását, valamint nem jó permeabilitását.¹⁷ Ezen készítmények alkalmazásához még sok fejlesztés szükséges.

Bármilyen exogén, modern inzulinterápiában is gondolkodunk, a teljes gyógyulást egyikkel sem lehet biztosítani. A hasnyálmirigy-átültetés lehet az a kezelés,⁸ ami ezt megoldhatja, ill. a diabeteses szövődmények progresszióját egyértelműen megállíthatja, súlyos hypoglykaemia veszélye nélkül. Az első hasnyálmirigy-

átültetés a cukorbetegség kezelésére 1966-ban történt. A percutan hasnyálmirigyszigetsejt-transzplantáció minimálisan invazív beavatkozás, amit a teljes hasnyálmirigy-transzplantáció sebészi komplikációinak elkerülése céljából fejlesztettek ki, azonban mindkét beavatkozás során immunszuppressziós kezelést is alkalmazni kell.

Potenciális lehetőség az ún. xenotranszplantáció (sertéshasnyálmirigy alkalmazásával), mivel az embrionális és felnőtt cadaverszövet mennyisége limitált. A xenograft kilökődését két módszerrel próbálják elkerülni, a mikro- és makroenkapszulációval, amikor kémiai úton létrehozott félig áteresztő kapszulában (pl. cellulóz-acetát) történik a xenograft beültetése. Ez a hártya védelmet nyújt a recipiens immunsejtjeink károsító hatásaival szemben, és így elkerülhető az immunszuppresszív terápia. Széles körű emberi alkalmazása még nem terjedt el.¹⁵

A terápia egyik alappillére az inzulinkezelés és az étkezés, azaz a diabeteses diéta összehangolása, de a rendszeres testmozgás, valamint a folyamatos beteg- és családoktatás, pszichés támogatás is a terápia fő elemei.

Az inzulin felfedezése óta eltelt évtizedekben forradalmi változások történtek az ITDM terápiájában. E lehetőségek nagyban hozzájárulnak a napjainkban egyre gyakrabban és egyre fiatalabb életkorban felismerésre kerülő diabeteses gyermekek akut és krónikus szövődményeinek megelőzéséhez, valamint életminőségük javításához, ami nagyon fontos célja a gondozó teameknek és családoknak egyaránt.

Hypogonadismus

(Dr. Halász Zita, Dr. Bertalan Rita)

A pubertás folyamata a másodlagos nemi jelek kialakulásához és a nemzőképesség eléréséhez vezet. Hypogonadismus esetén a megfelelő időben elkezdett hormonpótlás megalapozza a felnőttkori szubsztitúciós kezelést. A terápia biztosítja az életkorra jellemző szomatikus fejlődést (a pubertás klinikai jeleinek kialakulását, testmagasság-változást), hozzájárul a csontrendszer megfelelő szerkezetének kialakulásához, lehetőség szerint biztosítja a fertilitást, az ivarsejt-praeservációt, egyben csökkenti az elégtelen hormontermelésből adódó pszichés problémákat.

A pubertás indukciójának alapelve a nemihormonpótlás lassú, a serdülés klinikai jeleinek fokozatos megjelenésével járó kezelés alkalmazása. Az utóbbi években a szubsztitúciós kezelés korábbi életkorban történő megkezdésének tendenciája figyelhető meg. Turner-szindrómában a GH-kezelés mellett már 5 éves korban megkezdett, nagyon kis adagban alkalmazott ösztrogén-subsztitúciónak a végmagasság szempontjából kifejtett kedvező hatásáról is van irodalmi adat.²⁵ A hypothalamus-hypophysis-gonad tengely elégtelen működése centrális (alacsony gonadotrop hormon szinttel járó hypogonadotrop hypogonadismus) és peri-

féfiás (emelkedett FSH-, LH-szinttel járó, hypergonadotrop hypogonadismus) formában nyilvánulhat meg.

A terápia szempontjából döntő az elégtelen nemihormon-termelés korai felismerése. Magas gonadotrop hormon szinttel járó állapotokban (gonadodysgenesis, kemoterápia, irradiáció okozta károsodás) a diagnózis felállítása és a szubsztitúciós kezelés szükségességének megállapítása általában nem okoz nehézséget. A hormonpótlást leányok esetében különböző ösztrogén-, a későbbiekben ösztrogén/progeszteron készítmények adása jelenti. Bár leányok esetében napjainkban még a tabletta formájában történő hormonpótlás a legáltalánosabb, egyre jobban terjed a készítmények egyéb formában történő alkalmazása (pl. transdermalis tapasz). Fiúk esetében az androgénpótlás leggyakoribb módja a havonta alkalmazott injekciós kezelés (testoszteron enanthat), azonban itt is lehetőség van más típusú készítmények alkalmazására (gél, tapasz). Az ivarsejt-károsodás mértékétől függően alkalmazható cryopraeservatio biztosíthatja a későbbi gyermekvállalást (sperma esetén a mindennapi gyakorlat része, sikeres petesejt-cryopraeservációról is egyre több irodalmi adat áll rendelkezésre).

Hypogonadotrop hypogonadismus esetében elkülönítő diagnosztikai nehézséget jelent a gyakori, konstitucionálisan lassan növvő, későn serdülő típustól való elkülönítés. Az utóbbi évek felismerései szerint az elkülönítő diagnosztikát segíti, biomarkerként szolgál mind a diagnózis mind a kezelés szempontjából a szérum inhibin B, insulin-like 3 (INSL3), anti-Müller hormon (AMH), kisspeptin-meghatározás.⁵

Az utóbbi évtizedben végzett intenzív genetikai kutatások, új generációs szekvenáló készüléken történő vizsgálatok további információt jelentenek a congenitalis hypogonadotrop hypogonadismus etiológiájára vonatkozóan (például *FGF 8*, *CHD7*, *SOX10*, *KISS1*, *KISS1R* gén mutációk) és az esetek döntő többségében igazolható a Kallmann-szindróma egyik formájáért felelős *KALI*, új néven *ANOS1* gén. Az utóbbi évtizedben vált ismertté az a felismerés, hogy genetikai eltéréssel igazolt congenitalis hypogonadotrop hypogonadismus esetek 10–20%-ában a gonadotrop hormon-szekréció spontán rendeződése igazolható, a további szubsztitúciós kezelés feleslegessé válásával.²

A hypothalamicus diszfunkcióból adódó hypogonadismus pubertásindukciójában a GnRH pulzatilis kezelés fizioiogiásnak tekinthető lenne, a módszer alkalmazását technikai és elsődlegesen anyagi okok akadályozzák.

Congenitalis hypogonadotrop hypogonadismusban fiúk esetében a későbbi kedvezőbb fertilitás érdekében rFSH és vagy hCG-rFSH előkezelés korai alkalmazására vonatkozó szakmai ajánlások a legutóbbi években megfogalmazásra kerültek.²⁶ A tesztoszteron-monoterápiával szemben e kezelések a rutin ellátásban még nem váltak gyakorlattá (költségigényessége és a beteg számára gyakori injekciós kezelés okozta kellemetlenség miatt). A kezelésekkkel szerzett tapasztalatok gyara-

podása azonban várhatóan a gonadotrophormon-kezelések további térhódításával jár majd.^{6, 20, 34}

Növekedéshormon-hiány

(Dr. Péter Ferenc, Dr. Muzsnai Ágota)

A témakörből – a terjedelmi korlátokhoz alkalmazkodva – csak néhány részterületet (genetika, terápia, együttműködés) érintünk a betegellátás jelene és jövője szempontjából jelentősnek vélt adatok ismertetésével. A *növekedéshormon-hiány patomechanizmusának* vizsgálatát illetően a legtöbb újdonság egyértelműen a molekuláris genetikai felismerések területéről való.

Alacsony GH-kapacitással járnak a GH-IGF-I tengely receptorszintű mutációi. A Jak/Stat jelátviteli rendszer genetikai mutációi posztreceptor hibák, ezekben az esetekben a mérhető GH biológiai hatása marad el. A familiáris izolált GHD autoszomális recesszív módon öröklődő (legsúlyosabb) 1A típusú formáját a GH-t kódoló GH1 deléciója, különféle mutációja okozza. Az 1B típus fenotípusában is heterogénebb, itt a háttérben a GH1 vagy a GHRHR (a GH-releasing hormon receptor) gén hibája áll, de leírták egyéb génterületek mutációját is (HESX1-homeobox gene expressed in ES cells, SOX3-SRY-related HMG-box gene 3, GHSR-ghrelin receptor, retinoid receptor- α , ill. mAChR-muscarinic acetylcholine receptor). Az autoszomális domináns öröklődésű 2-es típusú GHD-hoz a GH1 gén heterozigóta mutációja vezet, az X-hez kötött öröklődésű 3-as típus agammaglobulinaemiával társul, extrém ritka. A multiplex hormonhiányos kórképek részeként diagnosztizált GHD háttérében a hypophysis ontogeneziséért felelős transzkripciós faktorok génmutációja azonosítható leggyakrabban (PROP1-homeobox protein prophet of Pit1, POU1F1-transcription factor for GH, LHX3-homeobox protein Lhx3). E témakörhöz kapcsolódóan idézzük a hazai eredményeket tükröző munkát,¹¹ és a téma két szakértőjének összefoglaló alapművét.³³

A *molekuláris genetika* rohamos fejlődésével betört a *növekedéshormon-kezelés területére* is, azt vizsgálva, hogy a génállománybeli összetétel jellemzően eltér-e a GH-pótlásra jól, illetve gyengén reagáló gyermekeknél. Az erre vonatkozó tanulmányok egyszerű farmakogenomikai markert nem találtak, a genetikai (DNS), transzkriptomikai (mRNS), epigenomikai (DNS-szerkezet) adatok integrált elemzése azonban hozhat még eredményt. Ilyen közlésben is volt magyar részvétel,⁴ és egy újabb munkát is idézünk.³⁰

A növekedéshormon-hiány kezelését évtizedeken át kiválóan biztosító pituitaer hGH (phGH) tömeges, halálos végű Creutzfeldt-Jakob-„epidémiát” okozva (nyolcvanas évek) áttért a világ az addigra biotechnológiai eljárással kidolgozott rekombináns hGH (rhGH) alkalmazására, megsokszorozódott költségekkel. Értethető, hogy – a kémiai szerekből készült generikumok mintájára – a rhGH gyártási védettségének lejártáig (2005–2010) megjelentek az új, *olcsóbb*, hasonló (bio-

hasznos – biosimilar) készítmények. Az eredetiekhez hasonló hatékonyságuk aligha kérdőjelezhető meg saját vizsgálataink szerint is.²³ Nem kémiai, hanem biológiai gyógyszerekről lévén szó, a biohasznosok nem azonosak az originális termékekkel. Ez elsősorban immunológiai kérdéseket vet fel, és hosszú távú adatgyűjtést igényel. Az aggályokat legutóbb neves svéd szerzők fogalmazták meg.¹⁰

A hGH-kezelés optimális eredményének feltétele a kifogástalan együttműködés (compliance) is. Bizonyított, hogy a naponkénti injekciózással járó, évekig tartó kezelés során a compliance folyamatosan romlik.²⁴ Ezért kiemelkedő jelentőségű annak a hormonbeadó eszköznek a kifejlesztése, amelyben elektronikus adatrögzítő van beépítve, s ami nálunk is alkalmazható. Így vált lehetővé a kezelés tényleges hatékonyságának objektív megítélése.²⁷

Az együttműködést és így a kezelés hatékonyságát tovább javíthatná, ha nem naponta, hanem csak hetente egyszeri injekciót kellene alkalmazni (long-acting vagy once-week sustained-release hGH). Számos ilyen típusú készítménnyel folynak tanulmányok. Az FDA által már törzskönyvezett egyik készítmény klinikai tanulmányában magunk is részt vehettünk.^{21, 22}

Végül szólnunk egy nemrég nagy riadalmat keltő francia állítás jelenlegi megítéléséről.³ E szerint a gyermekkorban hGH-val kezelt fiatal felnőttkori össz-mortalitása szignifikánsan nagyobb a kontrollokénál. A napokban negyven vezető hGH-specialista szerzőségével olyan állásfoglalást közöltek, amely megerősíti, hogy a szabályosan kivitelezett hGH-kezelés teljesen biztonságos az életkilátásokat illetően is,¹ nem zárva ki a további, még szélesebb körű nemzetközi tanulmányozást.

Irodalom

- Allen DB, Backeljauw P, Bidlingmaier M, Biller BM, Boguszewski M, Burman P és mtsai: GH safety workshop position paper: a critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults. *Eur J Endocrinol* 2015; **174**: P1-9.
- Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, Roux N, Dodé C, Dunkel L, Dwyer AA, Giacobini P, Hardelin JP, Juu A, Maghnie M, Pitteloud N, Prevot V, Raivio T, Tena-Sempere M, Quinton R, Young J: Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism-pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2015; **11**: 547-564.
- Carel JC, Ecosse E, Landier F, Meguellati-Hakkas D, Kargulidou F, Rey G: Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **97**: 416-425.
- Cassorla F, Cianfarani S, Haverkamp F, Labarta JJ, Loche S, Luo X, Maghnie M, Mericq V, Muzsnai Á: Growth hormone and treatment outcomes: expert review of current clinical practice. *Pediatr Endocrinol Rev* 2011; **9**: 554-565.
- Coutant R, Biette-Demeneix E, Bouvattier C, Bouhours-Nouet N, Gatelais F, Dufresne S, Rouleau S, Lahlou N: Baseline inhibin B and anti-Müllerian hormone measurements for diagnosis of hypogonadotropic hypogonadism (HH) in boys with delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; **95**: 5225-5232.
- Dunkel L, Quinton R: Induction of puberty. *Eur J Endocrinol* 2014; **170**: 229-239.
- Erhardt É, Sólyom J, Homoki J, Juricskay S, Soltész G: Correlation of blood-spot 17-hydroxyprogesterone daily profiles and urinary steroid profiles in congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; **13**: 205-210.
- Farkas Gy: Hasnyálmirigy-átültetés. *Magyar Tudomány* 2002; **4**: 489-493.
- Fövényi J, Soltész Gy: Inzulinnal kezelték kézikönyve. *SpringMed Kiadó, Budapest*, 2009.
- Fryklund L, Ritzén M, Bertilsson G, Arnlin M: Is the decision on the use of biosimilar growth hormone based on high quality scientific evidence? – a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; **70**: 509-517.
- Halász Z, Tőke J, Patócs A, Bertalan R, Tömböl Z, Sallai A: High prevalence of PROP1 gene mutations in Hungarian patients with childhood-onset combined anterior pituitary hormone deficiency. *Endocrine* 2006; **30**: 255-260.
- Hindmarsh PC: The child with difficult to control Congenital Adrenal Hyperplasia: is there a place for continuous subcutaneous hydrocortisone therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; **81**: 15-18.
- Kautzky L: Az inzulinpumpa (CSII) a diabetes kezelésének „gold standard”-ja. *Diabetologia Hungarica* 2004; **12** (Suppl. 2): 42-48.
- Klonoff DC, Bergenstal MR, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slower RH, Ahmann A, Welsh JB, Lee SW: ASPIRE In-Home: Rationale, design, and methods of a study to evaluate the safety and efficacy of automatic insulin suspension for nocturnal hypoglycemia. *J Diabetes Sci Technol* 2013; **7**: 1005-1010.
- Krishnan R, Alexander M, Robles L, Foster III. CE, Lakey JR: Islet and stem cell encapsulation for clinical transplantation. *Rev Diabet Stud* 2014; **11**: 84-101.
- Mallappa A, Sinaii N, Kumar P, Whitaker MJ, Daley LA, Digweed D, Eckland DJ, Van Ryzin C, Nieman LK, Arlt W: A phase 2 study of Chronocort, a modified-release formulation of hydrocortisone, in the treatment of adults with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; **100**: 1137-1145.
- Matteucci E, Giampietro O, Covolan V, Giustarini, Fanti P, Rossi R: Insulin administration: present strategies and future directions for a non-invasive (possibly more physiological) delivery. *Drug Design Development and Therapy* 2015; **9**: 3109-3118.
- Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, Murad MH, Lampropoulos JF, Elamin KB, Abu Elnour NO, Gallegos-Orozco JF, Fatourehchi MM, Agrwal N: Clinical review: Adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; **95**: 4161-4172.
- Overby NC, Margeisdottir HD, Brunborg C, Andersen LF,

- Dahl-Jørgensen K:** The influence of dietary intake and meal pattern on blood glucose control in children and adolescents using intensive insulin treatment. *Diabetologia* 2007; **10**: 2044-2051.
20. **Palmert MR, Dunkel L:** Clinical practice. Delayed Puberty. *N Engl J Med* 2012; **366**: 443-453.
 21. **Péter F, Bidlingmaier M, Savoy C, Ji HJ, Saenger PH:** Three-year efficacy and safety of LB03002, a once-weekly sustained-release growth hormone (GH) preparation, in prepubertal children with GH deficiency (GHD). *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **97**: 400-407.
 22. **Péter F, Savoy C, Ji HJ, Juhász M, Bidlingmaier M, Saenger P:** Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of a new sustained-release GH formulation, LB03002, in children with GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 2009; **160**: 349-355.
 23. **Romer T, Peter F, Saenger P, Starzyk J, Koehler B, Korman E, Walczak M, Wasik R, Ginalska-Malinowska M, Solyom E:** Efficacy and safety of a new ready-to-use recombinant human growth hormone solution. *J Endocrinol Invest* 2007; **30**: 578-589.
 24. **Rosenfeld RG, Bakker B:** Compliance and persistence in pediatric and adult patients receiving growth hormone therapy. *Endocr Pract* 2008; **14**: 143-154.
 25. **Ross JL, Quigley CA, Cao D, Feuillan P, Kowal K, Chipman JJ, Cutler GB Jr:** Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2011; **364**: 1230-1242.
 26. **Sato N, Hasegawa T, Hasegawa Y, Arisaka O, Ozono K, Amemiya S, Kikuchi T, Tanaka H, Harada S, Miyata I, Tanaka T:** Treatment situation of male hypogonadotropic hypogonadism in pediatrics and proposal of testosterone and gonadotropins replacement therapy protocols. *Clin Pediatr Endocrinol* 2015; **24**: 37-49.
 27. **Saz-Parkinson Z, Granados M, Bouza C, Andres JLP, Amate JM:** Self-administration of recombinant human growth hormone with an electronic device: clinical, economic and management benefits of objective adherence monitoring. *JHEOR* 2014; **1**: 296-307.
 28. **Shahani S, Shahani L:** Use of insulin in diabetes: a century of treatment. *Hong Kong Med J* 2015; **21**: 553-559.
 29. **Speiser PW:** Congenital Adrenal Hyperplasia. *F1000Res* 2015; **4**(F1000 Faculty Rev): 601.
 30. **Valsesia A, Chatelain P, Stevens A, Peterkova VA, Belgorosky A, Maghnie M:** GH deficiency status combined with GH receptor polymorphism affects response to GH in children. *Eur J Endocrinol* 2015; **173**: 777-789.
 31. **Verma S, Vanryzin C, Sinaii N, Kim MS, Nieman LK, Ravindran S, Calis KA, Arlt W, Ross RJ, Merke DP:** A pharmacokinetic and pharmacodynamic study of delayed- and extended-release hydrocortisone (Chronocort) vs. conventional hydrocortisone (Cortef) in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; **72**: 441-447.
 32. **Weiss R, Garg SK, Bode BW, Bailey TS, Ahmann AJ, Schultz KA, Welsh JB, Shin JJ:** Hypoglycemia reduction and changes in Hemoglobin A1c in the ASPIRE In-Home Study. *Diabetes Technol Ther* 2015; **17**: 542-547.
 33. **Wit JM, Mullis PE:** Genetics of growth. *Horm Res Paed* 2013; **80**: 373-496.
 34. **Zacharin M:** Pubertal induction in hypogonadism: current approaches including use of gonadotrophins. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; **29**: 367-383.

Levelezési cím: dr. Halász Zita
 Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Gyermekklinika
 1083 Budapest, Bókay J. u. 53.
 e-mail: halaszszita@gmail.com

HYPOPHYSISADENOMA ÉS PHAEOCHROMOCYTOMA / PARAGANGLIOMA EGYÜTTES ELŐFORDULÁSA – ÚJ MEN SZINDRÓMA?

Dr. Dénes Judit⁽¹⁾, Dr. Hubina Erika⁽¹⁾, Dr. Kovács Gábor László⁽²⁾, Dr. Bajnok Éva⁽¹⁾, Dr. Görömbey Zoltán⁽¹⁾, Dr. Kovács László⁽¹⁾, Dr. Góth Miklós⁽¹⁾, Dr. Korbonits Márta⁽³⁾

(1) MH Egészségügyi Központ, II. Belgyógyászati Osztály, Endokrin Szakprofil, Budapest

(2) Pest Megyei Flór Ferenc Kórház, I. Belgyógyászati Osztály, Kistarcsa

(3) Department of Endocrinology, Barts and the London School of Medicine, Queen Mary University of London, London

ÖSSZEFOGLALÁS: A hypophysisadenomák és phaeochromocytoma/paraganglioma (phaeo/PGL) együttes előfordulása nagyon ritka, és nem jellemző egyik klasszikus endokrin neoplasia szindrómára sem. A két kórkép együttes kialakulásának hátterében különböző feltételezett patomechanizmusok állhatnak. Lehetséges, hogy a phaeo/PGL-t okozó gén mutációja hypophysisdaganatot is okoz, vagy a hypophysisadenomát okozó gén mutációja felelős a phaeo/PGL kifejlődéséért is. Előfordulhat az is, hogy a tünetegyüttest új gén vagy gének okozzák, de nem zárhatjuk ki annak a lehetőségét sem, hogy a két daganattípus együttes előfordulása pusztán véletlen. Ezen kívül előfordulhat releasing hormont (növekedési hormont, illetve corticotropin releasing hormont) termelő phaeochromocytoma, amely a hypophysissejtek hyperplasiáját, és – valódi hypophysistumor megléte nélkül – acromegaliát illetve Cushing-szindrómát okoz. Az eddigi vizsgálatok alapján ugyan nagyon ritkán, de a phaeo/PGL-t okozó génmutációk – elsősorban az SDH (szukcinát-dehidrogenáz) mutációk – szerepet játszhatnak a hypophysisadenoma kialakulásában, míg a hypophysisdaganatot okozó gén MEN1 (multiplex endokrin neoplasia type 1) mutációinak szerepe lehet a phaeo/PGL kialakulásának patomechanizmusában. Mindezek alapján megfontolandó azoknak a betegeknek és családoknak a genetikai szűrvizsgálata, akiknél hypophysisadenoma és phaeo/PGL együttesen fordul elő.

Kulcsszavak: hypophysisadenoma, phaeochromocytoma, paraganglioma, SDH, MEN1

Dénes J, Hubina E, Kovács GL, Bajnok É, Görömbey Z, Kovács L, Góth M, Korbonits M: PITUITARY ADENOMA AND PHEOCHROMOCYTOMA/PARAGANGLIOMA- NEW MEN SYNDROME?

SUMMARY: Pituitary adenomas and pheochromocytomas/paragangliomas (pheo/PGL) are relatively rare diseases, and together they are not part of any classical endocrine tumor syndrome. The simultaneous occurrence of these two tumor types might be explained by ectopic hypothalamic hormone-secreting adrenal tumors causing pituitary enlargement mimicking pituitary adenoma, a pheo/PGL-related gene mutation which, in addition to the pheo/PGL, also causes pituitary adenoma, or a mutation in a familial pituitary adenoma gene which also causes pheo/PGL. Possibly novel gene(s) might cause both diseases, or the development of a pituitary adenoma and a pheo/PGL in the same patient or same family can be due to pure coincidence. According to recent studies mutations in the genes known to cause pheo/PGL – mainly SDHx mutations – can rarely be associated with pituitary adenomas, while mutation in a gene predisposing to pituitary adenomas (MEN1) can be associated with pheo/PGL. These findings suggest that genetic testing should be considered in all patients or families with the constellation of pheo/PGL and pituitary adenoma.

Keywords: pituitary adenoma, pheochromocytoma, paraganglioma, SDH, MEN1

Magy Belorv Arch 2016; 69: 110–116.

A hypophysisdaganatok az adenohypophysis sejtjeiből kiinduló gyakori intracranialis tumorok. Különböző populációs vizsgálatok alapján prevalenciájuk körülbelül 1 : 1000.⁸ Bár e tumorok általában jóindulatúak, a hormon-túlprodukció és a daganat térfoglalása miatt a

mortalitás növekedésével járnak. A phaeochromocytomák/paragangliomák (phaeo/PGL) ritkábban előforduló daganatok, prevalenciájuk 1 : 2500–6667.^{11, 25} Hypophysisadenoma és phaeo/PGL együttes előfordulása nagyon ritka, és nem jellemző egyik klasszikus endok-

rin neoplasia szindrómára sem. Az első esetet Iversen közölte 1952-ben,²⁰ és azóta számos hasonló beteg kórtörténetét ismertették.^{3, 9, 27, 40} Az utóbbi években az irodalomban megjelenő esetek száma egyre nő, sőt egy, a közelmúltban megjelent közleményben „3PA” (3P – „pituitary”, „phaeo” és „PGL” – „association”) szindrómának nevezték el a tünetegyüttest.⁴² A hypophysisadenoma és phaeo/PGL együttes kialakulásának hátterében különböző patomechanizmusok állhatnak. Ezek közül az egyik a növekedési hormon releasing hormont (GHRH) termelő phaeochromocytoma, amely szomatotrop hyperplasiát, növekedési hormon-túlermelést, és ezáltal acromegalia kialakulását okozza.³¹ Hasonló mechanizmussal okoz Cushing-szindrómát a corticotropin releasing hormont (CRH) termelő phaeochromocytoma.⁵ Ezen kívül lehetséges, hogy a hypophysisadenomát okozó gén mutációja phaeo/PGL-t is okoz, vagy a phaeo/PGL-t okozó gén mutációja felelős a hypophysisdaganat kifejlődéséért is. Előfordulhat az is, hogy a tünetegyüttest új gén vagy gének okozzák, de nem zárhatjuk ki annak a lehetőségét sem, hogy a két daganattípus együttes előfordulása pusztán véletlen.

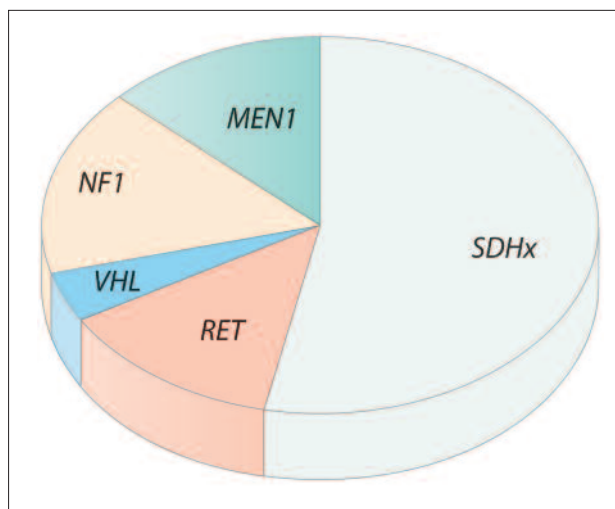
Phaeochromocytomát/paragangliomát okozó gének és hypophysisadenoma

Phaeo/PGL előfordulhat sporadikus formában vagy öröklődő daganat szindrómák részjelenségeként, mint a multiplex endokrin neoplasia 2-es típusa (MEN2), von Hippel–Lindau-kór (VHL), neurofibromatosis 1-es típusa (NF1) és a familiáris paraganglioma szindróma. A phaeo/PGL betegek mintegy harmadában (a familiáris esetek többségében és a sporadikus esetek 10–20%-ában) csírasejtes mutációt találhatunk a *RET*, *VHL*, *NF1*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDHAF2*, *MAX* vagy *TMEM127* gének valamelyikében.¹⁶ Az utóbbi években ezen kívül csírasejtes mutációt írtak le a fumarát-hidratázt (*FH*) kódoló génben multiplex vagy malignus phaeo/PGL esetében, illetve a prolil-hidroxi-láz 1 és 2 (*PHD1*, *PHD2*) génben phaeo/PGL és polycytemia előfordulásakor.^{5, 43} Sporadikus phaeo/PGL esetében szomatikus mutációt írtak le a *RET*, *VHL*, *MAX*, *NF1*, *SDHB* és *SDHD*, valamint *H-RAS* és *HIF2α* génekben.^{7, 39, 44}

Hypophysisadenoma és phaeo/PGL együttes előfordulását találták neurofibromatosis 1-es típusában, valamint *SDHx*-, *VHL*-, és *RET*-mutáció megléte esetén (1. ábra), míg a nemrégiben felfedezett *MAX*, *TMEM127*, *FH*, *PHD1*, *PHD2*, *H-RAS*, *HIF2α* gének közül semelyikben nem találtak mutációt a két daganattípus társulásakor.

Szukcinát-dehidrogenáz (SDH)

A mitokondrium szukcinát-dehidrogenáz enzime a citrátciklust a légzési lánchoz kapcsolja. Négy alegységből áll; a hidrofí A és B katalitikus alegység felelős a szubsztrát kötődéséért, míg a hidrofób C és D alegység



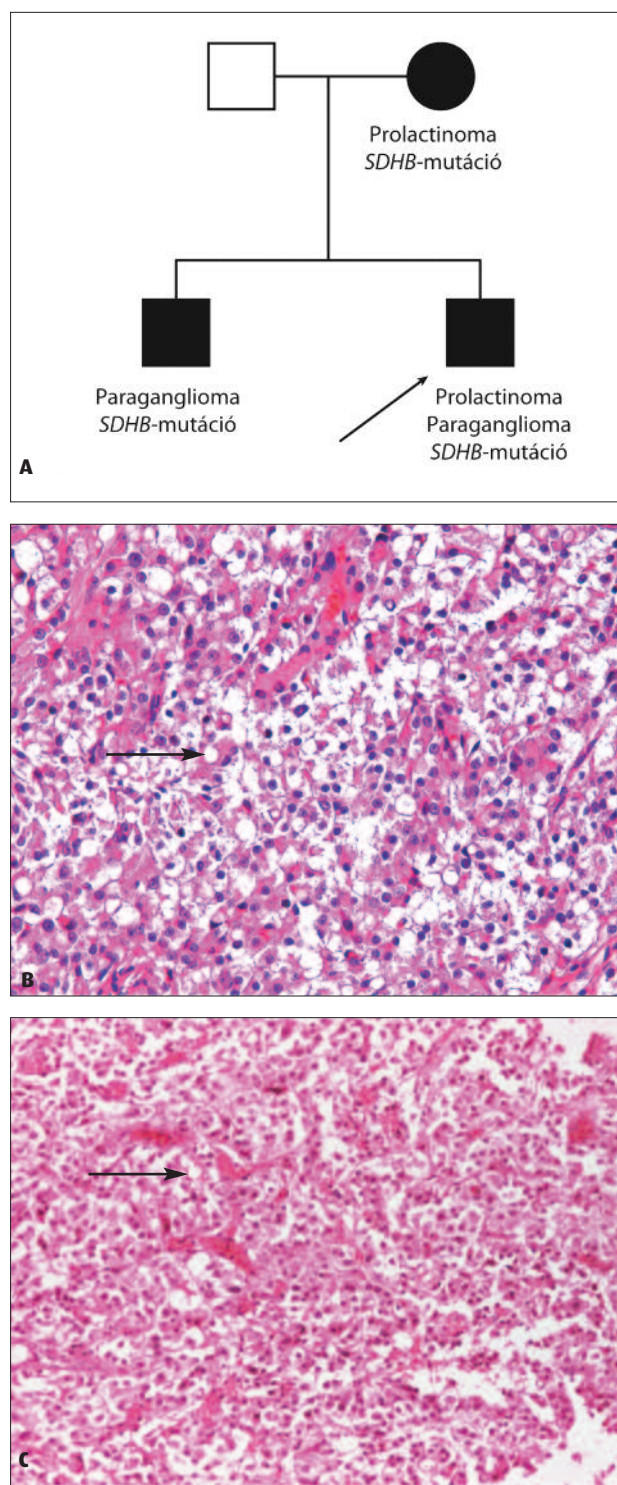
1. ábra Hypophysisadenoma és phaeochromocytoma/paraganglioma együttes előfordulásakor lehetséges genetikai eltérések
(SDHx n = 24, RET n = 6, VHL n = 2, NF1 n = 7, MEN1 n = 6)

SDH = szukcinát-dehidrogenáz, RET = 'rearranged during transfection', VHL = von Hippel-Lindau, NF1 = neurofibromatosis 1, MEN = multiplex endokrin neoplasia

a komplexet a mitokondrium belső membránjához köti. Az *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, valamint a szukcinát-dehidrogenáz komplex assembly faktor 2 (*SDHAF2*) mutációját írták le öröklődő phaeo/PGL szindrómák esetében (familiáris paraganglioma szindróma 1–5 típusa).²¹

Az utóbbi években számos esetet ismertettek az irodalomban, ahol *SDHx*-mutáció esetében phaeo/PGL mellett hypophysisadenoma is kialakult. Xekouki és munkatársai egy acromegalia, multiplex PGL és kétoldali phaeochromocytoma miatt vizsgált beteg esetében találtak *SDHD*-mutációt. A hypophysistumor-mintában a heterozigócia elvesztését (loss of heterozygosity, LOH), valamint Western blottal és immunohisztokémiával csökkent mennyiségű *SDHD* fehérjét igazoltak.⁴¹ Az esetismertetések megjelenése óta több szűrővizsgálat is történt, részben hypophysisadenomák esetében történt szűrés *SDHx*-mutáció meglétére, illetve *SDHx*-mutációt hordozó betegek esetében hypophysisadenoma jelenlétére. *SDHD*-mutációt hordozó betegek (26 PGL beteg és 8 hordozó) körében vizsgálva hypophysisadenoma meglétét, egy növekedési hormon- (GH-) szekretáló macroadenomát és három nem funkcionáló microadenomát találtak. A GH-termelő hypophysistumor-mintában nem tudták igazolni a heterozigócia elvesztését az *SDHD* lokuszon.⁹ Papathomas és munkatársai *SDHx*-mutációt hordozó betegek esetében szűrték nem phaeo/PGL tumorok meglétét. Két *SDHD*-mutációt hordozó beteg esetében találtak hypophysisadenomát, és az egyik esetben igazolták a heterozigócia elvesztését az *SDHD* lokuszon egy macroprolactino-

mában.²⁸ Hypophysistumork szűrése esetén 309 hypophysisadenomát vizsgálva, egy beteg esetében találtak két szomatikus *SDHA*-mutációt,¹⁵ illetve Xekouki és munkatársai 168 hypophysisdaganatos beteget vizsgálva, 146 sporadikus beteg körében három esetben találtak phaeo/PGL előfordulását is, közülük senki nem hordozott *SDHx*-mutációt. A 22 familiáris eset közül négy betegnél diagnosztizáltak phaeo/PGL-t is, és közülük három esetben találtak *SDHx*-mutációt (1 *SDHD* és 2 *SDHB*). Ugyanebben a vizsgálatban 12 hónapos vagy annál idősebb *Sdhb*^{+/-} egerek esetében adenohypophysishyperplasiát, a prolaktinpozitív sejtek számának növekedését és kóros mitokondriumokat találtak.⁴² A munkacsoportunk által vizsgált tizenkilenc hypophysisadenoma és phaeo/PGL betegnél az *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD* és *SDHAF2* génekben találtunk csírasejtes mutációt. Három *SDHB*-mutációt hordozó beteg esetében a hypophysis-tumorszövetben a normális allél elvesztését találtuk a vérmintából kivont DNS-sel összehasonlítva.⁹ Az eddig közölt esetek közül 24 hypophysisadenomás betegnél igazolódott *SDHx*-mutáció (2 *SDHA*^{10, 15}, 10 *SDHB*^{2, 9, 24, 42}, 3 *SDHC*^{1, 9, 23} és 9 *SDHD*^{9, 28, 38, 41, 42}). A hypophysisdaganatok közül 11 prolactinoma volt, négy szomatotrop adenoma, egy szomatomammotrop adenoma és öt nem funkcionáló hypophysisadenoma (NFPA). (Három esetben az adenoma típusáról nincs adat). Egy microprolactinoma és három nem funkcionáló microadenoma (valószínűsíthetően incidentaloma) kivételével a többi macroadenoma volt. *SDHx* eltérés esetén jellegzetes szövettani kép – citoplazmatikus vakuolák jelenléte – jellemző a hypophysisadenomákra (2. ábra). A vakuolák eredete eddig tisztázatlan. A szukcinát-dehidrogenáz vagy VHL inaktivációja a hypoxia által indukált faktor (HIF) jelátviteli útvonal aktiválódásához, ezáltal pseudohypoxiához vezet. Normoxiás körülmények között a prolil-hidroxilázok (PHD) hidroxilálják a HIF három alfa-alegységét (HIF1 α , HIF2 α és HIF3 α). A hidroxilált HIF α -t a von Hippel–Lindau-fehérje ubiquitinilálja, ami a proteasóma enzimeinek segítségével gyors degradációhoz vezet. *SDHx*-mutáció esetén a felhalmozódó szukcinát gátolja a PHD enzimet, a HIF ezáltal nem hidroxilálódik, nem degradálódik, hanem a sejtmagban a HIF1 β -val dimerizálódva bizonyos gének promotereihez kötődik, mint a vaszkuláris endothelialis növekedési faktor (VEGF) vagy a sejt túlélésében, illetve a glükóz metabolizmusában szerepet játszó enzimeket kódoló gének. Ezen kívül a szukcinát-akkumuláció gátolja az α -ketoglutarát-függő enzimeket, mint például a hiszton-demetilázokat, és ezáltal epigenetikai változásokhoz vezet.⁴⁰ Sporadikus PGL esetében az *SDHC* promotor metilációját találták, ami *SDHC*-mutáció jelenléte nélkül is az SDH-komplex inaktiválódásához vezet.³⁰ Ezen kívül paragangliomák vizsgálatakor az *SDHx* – különösen az *SDHB*-mutációhoz társuló tumorok esetén a kromaffin sejtek differenciálódásához, valamint az epithelialis-mesenchymalis átalakuláshoz szükséges gének hipermetilá-



2. ábra (A) *SDHB*-mutációt hordozó család családfája. (B) Index beteg hypophysisadenomájának H&E festett szövettani képe, nyíllal jelölve a citoplazmatikus vakuola. (C) Index beteg édesanyja hypophysisadenomájának H&E festett szövettani képe, nyíllal jelölve a citoplazmatikus vakuola

■ = férfi, ● = nő, fekete szimbólum = *SDHB*-mutáció-hordozó
H&E = hematoxilin-eozin, *SDHB* = szukcinát-dehidrogenáz B-alegység

cióját találták.²² Egy *SDHD*-mutációt hordozó beteg hypophysisadenomájában emelkedett HIF-1 α volt észlelhető.⁴¹ Ezen kívül *Sdhb*^{+/-} egerek esetében az adenohypophysis sejteiben emelkedett HIF-1 α -expresszió igazolódott.⁴² Hypoxia esetén a HIF1 a mitokondriumok fuzionálását, megnagyobbodását serkenti, ezáltal a sejtek rezisztenssé válnak az apoptózissal szemben.⁶ Xekuoki és munkatársai *Sdhb*^{+/-} egerek esetében megnagyobbodott, és megváltozott morfológiájú mitokondriumokat találtak.⁴² Housley és munkatársai egy *SDHB*-mutációhoz társuló veserák esetében írtak le vakuolákat, amelynek hátterében megnagyobbodott mitokondriumokat feltételeztek.¹⁹ Lehetséges tehát, hogy ez a szövettani kép összefüggésbe hozható *SDHx*-mutáció meglétével. Ugyanakkor egyelőre nem ismert, hogy az *SDH*-mutációval összefüggő tumorokban a vakuolizáció a pseudohypoxia következménye-e, de *VHL*-mutációval járó hypophysisadenoma esetében nem észleltük ezt a jelenséget. Munkacsoportunk egy korábbi vizsgálat során azt találta, hogy a mitokondrium vagy az endoplazmatikus retikulum membránját célzó immunfestés alapján a vakuolák nem ezekhez a sejtorganellumokhoz tartoznak.⁹

Von Hippel–Lindau-kór

A VHL jellemzően a kisagy és a retina haemangioblastomájával és világossejtes veserákkal járó szindróma, amelynek kialakulásában a *VHL* tumorszupresszor gén mutációja játszik szerepet. Phaeo/PGL az esetek 10–20%-ában fordul elő. A *VHL* esetében szoros genotípus-fenotípus korrelációt írtak le. Phaeochromocytoma misszenz *VHL*-mutációk esetében fordul elő, és felszíni aminosavcserével járó mutáció esetén nagyobb a phaeochromocytoma kialakulásának kockázata. A hypophysisadenoma nem része a tumor szindrómának, bár felmerült a VHL fehérje (pVHL) kóroki szerepe ezen tumorok kialakulásában, illetve agresszivitásában. Shimoda és munkatársai 30 NFPA-t vizsgálva azt találták, hogy az alacsony pVHL- és magas VEGF-expresszió összefüggésben áll a daganat agresszivitásával.³² Ez idáig két esetben írták le *VHL*-mutáció és hypophysisadenoma együttes előfordulását. Egy 15 éves, agresszív GH-t és PRL-t szekretáló macroadenoma miatt kezelt beteg esetében a hypophysistumor-mintát vizsgálva nem látszódtak citoplazmatikus vakuolák, és nem igazolódott a heterozigócia elvesztése, bár utóbbi nem abszolút feltétele a VHL-lel összefüggő tumoroknak. A másik esetben *VHL* és *SDHA* variáns együttesen fordult elő.⁹

MEN2

A MEN2 kialakulásában a tirozinkináz-receptort kódoló RET protoonkogén mutációja játszik szerepet. Egyéb jellegzetes tünetek (mint MEN2A esetében mellékpajzsmirigy-neoplasia vagy MEN2B esetében neuroma, marfanoid habitus) mellett a betegek 100%-ában

alakul ki medullaris pajzsmirigy-carcinoma és 50%-ában phaeochromocytoma. Bár a hypophysisadenoma nem része a szindrómának, néhány esetriportban MEN2 és hypophysistumor együttes előfordulásáról számoltak be. Három esetben a hypophysisdaganat MEN2 fenotípusú betegekben alakult ki, de ezek a közlemények még a *RET* gén 1993-ban történő felfedezése előtt jelentek meg. Hat hypophysisadenomás beteg (2 acromegalia, 1 Cushing-kór, 2 prolactinoma és 1 NFPA) esetében *RET*-mutáció igazolódott.^{9, 27}

A RET az aryl hidrocarbon receptor interacting protein (AIP) interakciós partnere az agyalapi mirigyben,³⁷ és a szomatotrop sejtekben szerepe van az apoptózis szabályozásában.⁴ Mindezek alapján felmerült, hogy a *RET* génnek szerepe lehet a hypophysistumor-genezisben. Ezt azonban nem támasztották alá azok a vizsgálatok, amelyek sem a sporadikus GH-termelő tumorok esetében, sem *AIP*-negatív FIPA családok esetében nem igazoltak *RET*-mutációt.^{17, 37}

Neurofibromatosis 1-es típusa

A neurofibromatosis jellegzetesen café au lait foltokkal és neurofibromákkal járó autoszomális dominánsan öröklődő megbetegedés, amelyet az *NF1* gén mutációja okoz. A neurofibromatosis diagnózisa a klinikai tüneteken alapul, így az irodalomban ismertetett hét neurofibromatosis és hypophysisadenomával járó esetben genetikai vizsgálat nem történt.^{9, 27}

Hypophysisadenomát okozó gének és phaeo/PGL

A hypophysisdaganatok családi halmozódást mutató formában fordulhatnak elő a multiplex endokrin neoplasia 1-es és 4-es típusa esetén (MEN1 és MEN4), Carney-komplex (CNC), valamint familiáris izolált hypophysisadenoma (FIPA) esetében.

MEN1

A multiplex endokrin neoplasia 1-es típusa hyperparathyreosis, a pancreas szigetsejtes tumorával, hypophysisadenomával, és más, ritkábban előforduló tünetekkel járó autoszomális dominánsan öröklődő szindróma. Az esetek 90–95%-ában található mutáció a MEN1 tumorszupresszor génben.³⁵ Az irodalomban számos esetet ismertettek, mint MEN1 és MEN2 „overlap” szindróma, ahol a MEN1-re, illetve MEN2-re jellemző tumortípusok keveredtek. Ilyen például a pancreas szigetsejtes tumor megjelenése medullaris pajzsmirigyrákkal vagy phaeochromocytomával.³⁴ Hypophysisadenoma és phaeo/PGL együttes előfordulásáról is beszámoltak; olyan esetekben is, ahol nem történt genetikai vizsgálat, de a phaeo/PGL mellett a MEN1 szindróma két fő tünete jelen volt, illetve hét esetben, ahol igazolódott MEN1-mutáció és a betegnél phaeo/PGL is jelen volt.^{9, 27} Munkacsoportunk mindkét phaeochromocytoma esetében igazolta a heterozigócia

elvesztését a *MEN1* lokuszon, valamint a menifestódés hiányát, illetve csökkent voltát, ami alapján felmerül a *MEN1*-mutáció szerepe a phaeo/PGL kialakulásában.⁹

MEN4

A *MEN4* a p27 ciklindependens kináz inhibitort kódoló *CDKN1B* mutációjával járó, *MEN1*-hez hasonló fenotípussal járó tünetegyüttes. Eredetileg patkányokban írták le *MENX* néven, a humán *MEN1* és *MEN2* szindrómára jellemző tünetekkel, mint bilaterális phaeochromocytoma, paraganglioma, mellékpajzsmirigyadenoma, multifokális pajzsmirigy C-sejt hyperplasia, endokrin pancreas hyperplasia és hypophysisadenoma.²⁹ Bár homozigóta mutáns *MENX* patkányokban és p27 knockout egerekben is 100%-ban kialakul hypophysisadenoma,¹² valamint *MENX* patkányokban 100%-ban bilaterális phaeochromocytoma és 68%-ban paraganglioma,²⁶ ez idáig egy *MEN4* beteg esetében sem írták le hypophysisadenoma és phaeo/PGL együttes előfordulását.

Carney-komplex (CNC)

A CNC-t myxomák, bőrpigmentációs rendellenességek mellett endokrin és nem endokrin tumorok kialakulása jellemzi. Az esetek többségében (1-es típus) megfigyelhető a proteinkináz A I α regulátoros alegység gén (*PRKARIA*) mutációja, míg a betegek kisebb hányadánál (2-es típus) feltehetőleg a 2p16 kromoszóma területén elhelyezkedő, eddig még ismeretlen gén hibája okozza a megbetegedést.³³ Ezen kívül leírták CNC-vel összefüggésben a *PRKA* β -alegységét kódoló gén (*PRKACB*) mutációját is.¹³ Hypophysisadenoma mellett CNC-ben idáig phaeo/PGL kialakulása nem ismert.

FIPA

Egy családon belül előforduló hypophysistumorok kialakulása esetén beszélünk FIPA szindrómáról, amennyiben *MEN1* és Carney-komplex kizárható. Az esetek 20%-ában található mutáció az *AIP* génben. Nemrégiben néhány esetben leírták az Xq26.3 kromoszómán kialakuló mikroduplikáció következményeként fellépő X-kromoszómához kötött acrogigantismus (X-linked acrogigantism, X-LAG) szindrómát, amelynek kialakulásában valószínűleg a GPR101 G-fehérjéhez kötött receptort kódoló génnek van szerepe.³⁶ Ezekben az esetekben eddig hypophysisadenoma és phaeo/PGL együttes előfordulásáról nem számoltak be.¹⁸

Megbeszélés

Bár mind a hypophysisadenomák, mind a phaeochromocytomák/paragangliomák prevalenciája alacsony, előfordulhat együttes kialakulásuk egy beteg esetében vagy családon belül. A phaeo/PGL-t okozó génnek kö-

zül neurofibromatosis 1-es típusában, valamint *SDHx*, *RET* és *VHL* mutáció esetén írták le hypophysisadenomával együttes előfordulását. Két esetben igazolták a heterozigócia elvesztését (loss of heterozygosity, LOH) a hypophysisadenomában *SDHD*-mutáció-hordozás esetében,^{28, 41} és három esetben *SDHB*-mutáció esetén,⁹ ami alátámasztja, hogy a hypophysistumorok kialakulása feltehetően összefüggésben áll az *SDHx*-mutációval. *SDHx*-eltérés esetén jellegzetes szövettani kép – citoplazmatikus vakuolák jelenléte – jellemző a hypophysisadenomákra. Ezen kívül a mutáció meglétének megítélésében segítséget nyújthat az *SDHB* immunfestődés hiánya.¹⁴ A hypophysisadenomát okozó génnek közül a *MEN1*-mutáció összefüggésben állhat a phaeochromocytoma kialakulásával. Ezen kívül előfordulhat releasing hormont (GHRH/CRH) termelő phaeochromocytoma, amely a hypophysissejtek hyperplasiáját okozza. Ezek a nem valódi hypophysisadenomák differenciáldiagnosztikai problémát okozhatnak. Az eddigi eredmények alapján megfontolandó azoknak a betegeknek és családoknak a genetikai szűrvizsgálata, akiknél hypophysisadenoma és phaeo/PGL együttesen fordul elő.

Irodalom

1. Barigou M, Buffet A, Bennet A, Pigny P, Bellec L, Caron P, Vezzosi D: Familial SDHC Mutation Associated With Prolactin/GH-Secreting Pituitary Adenoma and Paraganglioma. Endocrine Abstracts 2015; 37: EP1204.
2. Benn DE, Gimenez-Roqueplo AP, Reilly JR, Bertherat J, Burgess J, Byth K, Croxson M, Dahia PL, Elston M, Gimm O, Henley D, Herman P, Murday V, Niccoli-Sire P, Pasioka JL, Rohrer V, Tucker K, Jeunemaitre X, Marsh DJ, Plouin PF, Robinson BG: Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 827-836.
3. Breckenridge SM, Hamrahian AH, Faiman C, Suh J, Prayson R, Mayberg M: Coexistence of a pituitary macroadenoma and pheochromocytoma—a case report and review of the literature. Pituitary 2003; 6: 221-225.
4. Canibano C, Rodriguez NL, Saez C, Tovar S, Garcia-Lavandeira M, Borrello MG, Vidal A, Costantini F, Japon M, Dieguez C, Alvarez CV: The dependence receptor Ret induces apoptosis in somatotrophs through a Pit-1/p53 pathway, preventing tumor growth. EMBO J 2007; 26: 2015-2028.
5. Castro-Vega LJ, Buffet A, De Cubas AA, Cascon A, Menara M, Khalifa E, Amar L, Azriel S, Bourdeau I, Chabre O, Curras-Freixes M, Franco-Vidal V, Guillaud-Bataille M, Simian C, Morin A, Leton R, Gomez-Grana A, Pollard PJ, Rustin P, Robledo M, Favier J, Gimenez-Roqueplo AP: Germline mutations in FH confer predisposition to malignant pheochromocytomas and paragangliomas. Hum Mol Genet 2014; 23: 2440-2446.
6. Chiche J, Rouleau M, Gounon P, Brahimi-Horn MC, Pouyssegur J, Mazure NM: Hypoxic enlarged mitochondria protect cancer cells from apoptotic stimuli. J Cell Physiol 2010; 222: 648-657.

7. Crona J, Delgado Verdugo A, Maharjan R, Stalberg P, Granberg D, Hellman P, Bjorklund P: Somatic mutations in H-RAS in sporadic pheochromocytoma and paraganglioma identified by exome sequencing. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; **98**: E1266-271.
8. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A: High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 4769-4775.
9. Denes J, Swords F, Rattenberry E, Stals K, Owens M, Cranston T, Xekouki P, Moran L, Kumar A, Wassif C, Fersht N, Baldeweg SE, Morris D, Lightman S, Agha A, Rees A, Grieve J, Powell M, Boguszewski CL, Dutta P, Thakker RV, Srirangalingam U, Thompson CJ, Druce M, Higham C, Davis J, Eeles R, Stevenson M, O'Sullivan B, Tanieri P, Skordilis K, Gabrovskaja P, Barlier A, Webb SM, Aulinas A, Drake WM, Bevan JS, Preda C, Dalantaeva N, Ribeiro-Oliveira A, Jr., Garcia IT, Yordanova G, Iotova V, Evanson J, Grossman AB, Trouillas J, Ellard S, Stratakis CA, Maher ER, Roncaroli F, Korbonits M: Heterogeneous genetic background of the association of pheochromocytoma/paraganglioma and pituitary adenoma: results from a large patient cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; **100**: E531-541.
10. Dwight T, Mann K, Benn DE, Robinson BG, McKelvie P, Gill AJ, Winship I, Clifton-Bligh RJ: Familial SDHA Mutation Associated With Pituitary Adenoma and Pheochromocytoma/Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; **98**: E1103-1108.
11. Eisenhofer G, Pacak K, Maher ER, Young WF, de Krijger RR: Pheochromocytoma. *Clin Chem* 2013; **59**: 466-472.
12. Fero ML, Rivkin M, Tasch M, Porter P, Carow CE, Firpo E, Polyak K, Tsai LH, Broudy V, Perlmutter RM, Kaushansky K, Roberts JM: A syndrome of multiorgan hyperplasia with features of gigantism, tumorigenesis, and female sterility in p27(Kip1)-deficient mice. *Cell* 1996; **85**: 733-744.
13. Forlino A, Vetro A, Garavelli L, Ciccone R, London E, Stratakis CA, Zuffardi O: PRKACB and Carney complex. *N Engl J Med* 2014; **370**: 1065-1067.
14. Gill AJ, Benn DE, Chou A, Clarkson A, Muljono A, Meyer-Rochow GY, Richardson AL, Sidhu SB, Robinson BG, Clifton-Bligh RJ: Immunohistochemistry for SDHB triages genetic testing of SDHB, SDHC, and SDHD in paraganglioma-pheochromocytoma syndromes. *Hum Pathol* 2010; **41**: 805-814.
15. Gill AJ, Toon CW, Clarkson A, Sioson L, Chou A, Winship I, Robinson BG, Benn DE, Clifton-Bligh RJ, Dwight T: Succinate dehydrogenase deficiency is rare in pituitary adenomas. *Am J Surg Pathol* 2014; **38**: 560-566.
16. Gimenez-Roqueplo AP, Dahia PL, Robledo M: An update on the genetics of paraganglioma, pheochromocytoma, and associated hereditary syndromes. *Horm Metab Res* 2012; **44**: 328-333.
17. Heliovaara E, Tuupanen S, Ahlsten M, Hodgson S, de Menis E, Kuismin O, Izatt L, McKinlay Gardner RJ, Gundogdu S, Lucassen A, Arola J, Tuomisto A, Makinen M, Karhu A, Aaltonen LA: No evidence of RET germline mutations in familial pituitary adenoma. *J Mol Endocrinol* 2011; **46**: 1-8.
18. Hernandez-Ramirez LC, Gabrovskaja P, Denes J, Stals K, Trivellin G, Tilley D, Ferrau F, Evanson J, Ellard S, Grossman AB, Roncaroli F, Gadelha MR, Korbonits M: Landscape of Familial Isolated and Young-Onset Pituitary Adenomas: Prospective Diagnosis in AIP Mutation Carriers. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; **100**: E1242-1254.
19. Housley SL, Lindsay RS, Young B, McConachie M, Mechan D, Baty D, Christie L, Rahilly M, Qureshi K, Fleming S: Renal carcinoma with giant mitochondria associated with germline mutation and somatic loss of the succinate dehydrogenase B gene. *Histopathology* 2010; **56**: 405-408.
20. Iversen K: Acromegaly associated with pheochromocytoma. *Acta Med Scand* 1952; **142**: 1-5.
21. Kantorovich V, King KS, Pacak K: SDH-related pheochromocytoma and paraganglioma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; **24**: 415-424.
22. Letouze E, Martinelli C, Lorient C, Burnichon N, Abermil N, Ottolenghi C, Janin M, Menara M, Nguyen AT, Benit P, Buffet A, Marcaillou C, Bertherat J, Amar L, Rustin P, De Reynies A, Gimenez-Roqueplo AP, Favier J: SDH mutations establish a hypermethylator phenotype in paraganglioma. *Cancer Cell* 2013; **23**: 739-752.
23. Lopez-Jimenez E, de Campos JM, Kusak EM, Landa I, Leskela S, Montero-Conde C, Leandro-Garcia LJ, Vallejo LA, Madrigal B, Rodriguez-Antona C, Robledo M, Cascon A: SDHC mutation in an elderly patient without familial antecedents. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; **69**: 906-910.
24. Majumdar S, Friedrich CA, Koch CA, Megason GC, Frattini JD, Moll GW: Compound heterozygous mutation with a novel splice donor region DNA sequence variant in the succinate dehydrogenase subunit B gene in malignant paraganglioma. *Pediatr Blood Cancer* 2010; **54**: 473-475.
25. Mazzaglia PJ: Hereditary pheochromocytoma and paraganglioma. *J Surg Oncol* 2012; **106**: 580-585.
26. Molatore S, Liyanarachchi S, Irmeler M, Perren A, Mannelli M, Ercolino T, Beuschlein F, Jarzab B, Wloch J, Ziada J, Zoubaa S, Neff F, Beckers J, Hofler H, Atkinson MJ, Pellegata NS: Pheochromocytoma in rats with multiple endocrine neoplasia (MENX) shares gene expression patterns with human pheochromocytoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; **107**: 18493-18498.
27. O'Toole SM, Denes J, Robledo M, Stratakis CA, Korbonits M: 15 YEARS OF PARAGANGLIOMA: The association of pituitary adenomas and pheochromocytomas or paragangliomas. *Endocr Relat Cancer* 2015; **22**: T105-122.
28. Papathomas TG, Gaal J, Corssmit EP, Oudijk L, Korper-shoek E, Heimdal K, Bayley JP, Morreau H, van Dooren M, Papaspyrou K, Schreiner T, Hansen T, Andresen PA, Resuccia DF, van Kessel I, van Leenders GJ, Kros JM, Looijenga LH, Hofland LJ, Mann W, van Nederveen FH, Mete O, Asa SL, de Krijger RR, Dinjens WN: Non-pheochromocytoma (PCC)/paraganglioma (PGL) tumors in patients with succinate dehydrogenase-related PCC-PGL syndromes: a clinicopathological and molecular analysis. *Eur J Endocrinol* 2014; **170**: 1-12.
29. Pellegata NS, Quintanilla-Martinez L, Siggelkow H, Samson E, Bink K, Hofler H, Fend F, Graw J, Atkinson MJ: Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; **103**: 15558-15563.

30. Richter S, Klink B, Nacke B, deCubas AA, Mangelis A, Rapizzi E, Meinhardt M, Skondra C, Mannelli M, Robledo M, Menschikowski M, Eisenhofer G: Epigenetic mutation of the succinate dehydrogenase C promoter in a patient with two paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; jc20153856.
31. Sano T, Saito H, Yamazaki R, Kameyama K, Ikeda M, Hosoi E, Hizawa K, Saito S: Production of growth hormone-releasing factor in pheochromocytoma. *N Engl J Med* 1984; **311**: 1520.
32. Shimoda Y, Ogawa Y, Watanabe M, Tominaga T: Clinicopathological investigation of vascular endothelial growth factor and von Hippel-Lindau gene-related protein expression in immunohistochemically negative pituitary adenoma-possible involvement in tumor aggressiveness. *Endocr Res* 2013; **38**: 242-250.
33. Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA: Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**: 4041-4046.
34. Tateishi R, Wada A, Ishiguro S, Ehara M, Sakamoto H, Miki T, Mori Y, Matsui Y, Ishikawa O: Coexistence of bilateral pheochromocytoma and pancreatic islet cell tumor: report of a case and review of the literature. *Cancer* 1978; **42**: 2928-2934.
35. Thakker RV: Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; **24**: 355-370.
36. Trivellin G, Daly AF, Faucz FR, Yuan B, Rostomyan L, Larco DO, Scherthaner-Reiter MH, Szarek E, Leal LF, Caberg JH, Castermans E, Villa C, Dimopoulos A, Chittioina P, Xekouki P, Shah N, Metzger D, Lysy PA, Ferrante E, Strebkova N, Mazerkina N, Zatelli MC, Lodish M, Horvath A, de Alexandre RB, Manning AD, Levy I, Keil MF, Sierra Mde L, Palmeira L, Coppieters W, Georges M, Naves LA, Jamar M, Bours V, Wu TJ, Choong CS, Bertherat J, Chan-son P, Kamenicky P, Farrell WE, Barlier A, Quezado M, Bjelobaba I, Stojilkovic SS, Wess J, Costanzi S, Liu P, Lupski JR, Beckers A, Stratakis CA: Gigantism and acromegaly due to Xq26 microduplications and GPR101 mutation. *N Engl J Med* 2014; **371**: 2363-2374.
37. Vargiolu M, Fusco D, Kurelac I, Dirnberger D, Baumeister R, Morra I, Melcarne A, Rimondini R, Romeo G, Bonora E: The tyrosine kinase receptor RET interacts in vivo with aryl hydrocarbon receptor-interacting protein to alter survivin availability. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **94**: 2571-2578.
38. Varsavsky M, Sebastian-Ochoa A, Torres Vela E: Coexistence of a pituitary macroadenoma and multicentric paraganglioma: a strange coincidence. *Endocrinol Nutr* 2013; **60**: 154-156.
39. Weber A, Hoffmann MM, Neumann HP, Erlic Z: Somatic mutation analysis of the SDHB, SDHC, SDHD, and RET genes in the clinical assessment of sporadic and hereditary pheochromocytoma. *Horm Cancer* 2012; **3**: 187-192.
40. Xekouki P, Stratakis CA: Succinate dehydrogenase (SDHx) mutations in pituitary tumors: could this be a new role for mitochondrial complex II and/or Krebs cycle defects? *Endocr Relat Cancer* 2012; **19**: C33-40.
41. Xekouki P, Pacak K, Almeida M, Wassif CA, Rustin P, Nesterova M, de la Luz Sierra M, Matro J, Ball E, Azevedo M, Horvath A, Lyssikatos C, Quezado M, Patronas N, Ferrando B, Pasini B, Lytras A, Tolis G, Stratakis CA: Succinate dehydrogenase (SDH) D subunit (SDHD) inactivation in a growth-hormone-producing pituitary tumor: a new association for SDH? *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **97**: E357-366.
42. Xekouki P, Szarek E, Bullova P, Giubellino A, Quezado M, Mastroyannis SA, Mastorakos P, Wassif CA, Raygada M, Rentia N, Dye L, Coughnoux A, Koziol D, Sierra Mde L, Lyssikatos C, Belyavskaya E, Malchoff C, Moline J, Eng C, Maher LJ, 3rd, Pacak K, Lodish M, Stratakis CA: Pituitary adenoma with paraganglioma/pheochromocytoma (3PAs) and succinate dehydrogenase defects in humans and mice. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; **100**: E710-719.
43. Yang C, Zhuang Z, Flidner SM, Shankavaram U, Sun MG, Bullova P, Zhu R, Elkahoul AG, Kourlas PJ, Merino M, Kebebew E, Pacak K: Germ-line PHD1 and PHD2 mutations detected in patients with pheochromocytoma/paraganglioma-polycythemia. *J Mol Med (Berl)* 2015; **93**: 93-104.
44. Zhuang Z, Yang C, Lorenzo F, Merino M, Fojo T, Kebebew E, Popovic V, Stratakis CA, Prchal JT, Pacak K: Somatic HIF2A gain-of-function mutations in paraganglioma with polycythemia. *N Engl J Med* 2012; **367**: 922-930.

Levelzési cím: Dr. Dénes Judit
 MH Egészségügyi Központ, II. Belgyógyászati Osztály
 1062 Budapest, Podmaniczky u. 111.
 Tel.: 475-25-00; Fax: 475-2791
 e-mail: denes.judit82@gmail.com

A TUMORELLENES KEZELÉSEK HATÁSA A HYPOPHYSISMŰKÖDÉSRE

Dr. Nemes Orsolya, Dr. Mezősi Emese

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, I. Sz. Belgyógyászati Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: A cranialis irradiáció leggyakoribb endokrin szövődménye a növekedési hormon izolált hiánya, amely gyermekekben már 10 Gy alkalmazásánál is előfordulhat. Adenohypophysiselégtelenség elsősorban a nagy dózisú cranialis irradiáció, illetve a sellar régió sugárkezelésének következtében alakul ki, diabetes insipidusra nem kell számítani. A sugárkezelés által okozott hypopituitarismus irreverzibilis és progresszív, ezért gyermek- és felnőttkorban egyaránt szükséges a rendszeres endokrin vizsgálat, és indokolt esetben a hormonpótlás. Az endokrin ellenőrző vizsgálatok időintervalluma függ az alkalmazott dózistól, a kezelés óta eltelt időtől, a beteg életkorától és a klinikai képtől. Az ipilimumab monoklonális antitest kezelés során számítani kell autoimmun hypophysitis kialakulására, elsősorban idősebb életkorban és férfiakban gyakori a megjelenése. Klinikailag fejfájás, fáradékonyság a fő panasz, amelynek hátterében az esetek többségében potenciálisan életveszélyes másodlagos hypadrenia áll. Korai, nagy dózisú glükokortikoidkezelés gyorsan javítja a tüneteket, de a tartós adenohypophysiselégtelenség aránya magas, ezért az érintett betegek hosszú távú endokrin gondozást igényelnek. A jelenleginél nagyobb figyelmet kell fordítani a malignus betegséget túlélőknél a kezelés szövődményeinek felismerésére és kezelésére.

Kulcsszavak: hypopituitarismus, irradiáció, autoimmun hypophysitis, centrális hypadrenia, centrális hypothyreosis, hypogonadotrop hypogonadismus, növekedési hormon-hiány

Nemes O, Mezősi E: EFFECTS OF ANTITUMOR THERAPY ON PITUITARY FUNCTION

SUMMARY: Isolated growth hormone deficiency is the most frequent endocrine consequence of cranial irradiation, detectable in children after receiving only 10 Gy of radiotherapy. Anterior pituitary deficiency usually develops after high dose cranial irradiation, or pituitary radiotherapy, diabetes insipidus is uncommon. Irradiation induced hypopituitarism is irreversible and progressive, therefore regular endocrine follow up and possible treatment is advised, both in children and in adults. The time elapsed since radiotherapy, the dose itself, the age of the patient and the clinical picture all influence the timing of the endocrine evaluations. Autoimmune hypophysitis can be expected as a relatively frequent side effect of Ipilimumab – a monoclonal antibody – treatment, predominantly documented in elderly patients and in men. Clinically, patients present with headache and fatigue, usually the result of potentially life threatening central hypadrenia. Early treatment with high-dose glucocorticoids rapidly improves the symptoms, but permanent pituitary dysfunction is common, thus affected patients need regular endocrine observation. Side effects and complications of oncology treatments in long-term survivors need more medical attention and active diagnostic attitude.

Keywords: hypopituitarism, irradiation, autoimmune hypophysitis, central hypadrenia, central hypothyroidism, hypogonadotrophic hypogonadism, growth hormone deficiency

Magy Belorv Arch 2016; 69: 117–122.

Az irradiáció hatása a hypophysisműködésre

Sugárkezelést követő hypophysiselégtelenség kialakulását követték primer agydaganatok, hypothalamo-hy-

pophysealis térfoglalások, nasopharyngealis carcinoma, koponyaalapi, illetve szolid fej-nyak tájéki tumорок kezelését követően.¹² Profilaktikus agyi irradiáció (gyerekkori ALL-ben) és teljestest-besugárzás (csont-

Rövidítések: ACTH: adrenocorticotrop hormon; AH: autoimmun hypophysitis; ALL: akut lymphoid leukaemia; BMI: testtömegindex (body mass index); CTLA-4: cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4; FSH: folliculusstimuláló hormon; fT4: szabad tiroxin; GH: növekedési hormon (growth hormone); GHD: növekedési hormon-hiány (growth hormone deficiency); GHRH: GH-releasing hormone; GnRH: gonadotropin releasing hormone; IGF1: inzulinszerű növekedési faktor-I; ITT: inzulintolerancia teszt; LH: luteinizáló hormon; LHRH: LH-releasing hormone; OR: odds ratio; PRL: prolaktin; SD: standard deviation; TRH: thyreotropin releasing hormone; TSH: thyreoideastimuláló hormon

velő-transzplantáció) után is leírták kialakulását.⁸ Negatív következményei ismertek a növekedést, tesztoszterónt, szexuális funkciót és fertilitást, valamint a csontrendszer és az életminőséget illetően.³⁰ A kialakuló neuroendokrin működés zavara progresszív és irreverzibilis, gyakorisága hosszú távon elérheti a 80%-ot. Mindezek miatt a morbiditás és mortalitás fokozott az érintett betegekben.³⁰ A sikeres onkológiai kezelések következtében a túlélők aránya nő, így a hypophysisműködési zavar előfordulása is gyakoribb hosszú távon, azonban a mindennapi orvosi gondozás során ez általában elkerüli a figyelmet. A probléma felismerését nehezíti, hogy a hypophysiselégtelenség széles időintervallumban alakulhat ki, tünetei gyakran nem jellegzetesek, ezért hosszú időn át rendszeres endokrin vizsgálatok indokoltak, ugyanakkor a diagnosztikai ajánlások ma még hiányosak.

A besugárzás okozta neurotoxicitás a teljes besugárzási dózistól, a frakciók dóziséjától és frekvenciájától is függ, ezek határozzák meg a biológiai effektív dózist (BED).¹³ Kórélettana nem teljesen ismert: a direkt neurotoxicitás lehet az elsődleges ok, de felmerül a hypothalamus vaszkuláris károsodása, illetve szerepe lehet a kialakuló fibrosishoz és krónikus gyulladáshoz is.⁴ Hypophysisműtétet követő irradiáció után a hypopituitarismus előfordulása gyakoribb. Direkt besugárzás következtében a hypothalamicus neuronok és

agyalapi mirigy sejtek szelektíven károsodnak: a GH-termelés a legsebezhetőbb, majd a gonadotropin-, ACTH- és végül a TSH-szekréció válik elégtelenné.

Konvencionális, alacsony dózisú besugárzás (40 Gy alatti) után (leukaemia, agytumor) izoláltan a GH-tengely károsodik, és különböző mértékű GHD alakul ki, elsősorban gyermekekben.^{10, 11, 16} Az 50–60 Gy feletti sugárdózissal kezelt betegekben (nasopharyngealis carcinoma, koponyaalapi tumorok) gyakoribb és korábban jelentkezik a multiplex hormonhiány.^{4, 9} Nasopharyngealis carcinoma miatt sugárkezelt túlélők (57 fő, átlagos követési idő 8 év) 82%-ában alakult ki a hypophysis működési zavara, 58%-ban egy vagy két tengely volt érintett, a betegek 6%-ában teljes adenohipophysiselégtelenség fejlődött ki, kétharmadukban GHD igazolódott. A hypophysiselégtelenség kialakulása szignifikáns összefüggést mutatott a sugárkezelés óta eltelt idővel (OR: 2,5), illetve súlyosabb hormonhiány látszott a kemoterápiában is részesült betegek körében (OR: 14,5) (1. táblázat).²⁶

Az életkornak eltérő hatása van a hypothalamo-hypophysis tengely sugárérzékenységre: gyermekkorban inkább a GH-vonal érzékenyebb, míg felnőttekben az ACTH-tengely. Ugyanakkor összességében a GHD gyakoribb az ACTH-hiánynál minden életkorban. Agha és munkatársai tanulmányában az agydaganat miatt sugárkezelésben részesült 56 felnőtt 41%-ában ész-

1. táblázat. Posztirradiációs hypophysis-hormon-hiányok várható kialakulása a dózis függvényében²⁰

Irradiáció típusa	Tumor típusa	Hormonhiány gyakorisága
Teljestest-besugárzás (7–16 Gy)	Leukaemia, lymphoma	Izolált GHD a pubertás során
Profilaktikus cranialis irradiáció (18–24 Gy)	Leukaemia, lymphoma	Izolált GHD gyermekekben: 30%, felnőttben nem GHD pubertásban Hiperaktív CRH-ACTH tengely Pubertas praecox lányokban
Cranialis irradiáció (30–50 Gy)	Extrasellaris agytumorok	GHD: 30–100%, életkortól és dózistól függően Pubertas praecox mindkét nemben LH-, FSH-hiány: >20% TSH-hiány: 3–9% ACTH-hiány: 3% Hyperprolactinaemia: 5–20% nőkben
Intenzív cranialis irradiáció (50–70 Gy)	Nasopharyngealis carcinoma, basistumorok	GHD 5 év után csaknem 100% Gonadotrophiány 20–50% TSH-hiány 60% ACTH-hiány 27–35% Hyperprolactinaemia 20–50%
Hypophysisradioterápia (30–50 Gy)	Hypophysis és parasellaris tumorok	GHD 5 év után csaknem 100% Gonadotrophiány 10 év után: 60% TSH-hiány 10 év után: 30% ACTH-hiány 10 év után: 60% Hyperprolactinaemia: 20–50%

leltek különböző fokú adenohypophysiselegteleniséget: a GHD 32% volt – ritkább, mint az irradiált gyerekekben –, az ACTH-hiány 21%, a TSH 9%, az LH/FSH 27%, gyakoribb, mint az irradiált gyerekekben.²

A posztirradiációs hypothalamo-hypophysealis diszfunkció kialakulása függ a kezelés óta eltelt időtől is: minél régebben történt a sugárkezelés, annál gyakoribb és súlyosabb.²⁰ A progresszív destrukció oka a hypothalamicus neuronok sérülése miatt kialakuló másodlagos agyalapi mirigy atrophia lehet.¹⁴ Ezzel magyarázható a kezdetben emelkedett prolaktinszintek fokozatos csökkenése egyes betegek hosszú távú követése során. Chemaitilly és munkatársai 748, gyermekkorában cranialis radioterápiával kezelt túlélő hosszú távú (27,3 év) endokrin követése során azt találták, hogy a GHD 46,5% volt (>22 Gy sugárdózis esetén), ennek ellenére a betegek 99,7%-át nem kezelték. Az LH/FSH hiány prevalenciája 10,8% volt. Hajlamosított kialakulására a férfi nem, az obesitas és a kaukázusi rassz, illetve a >22 Gy sugárdózis. A hypogonád betegek 78,5%-át nem kezelték. TSH-hiány a vizsgált betegek 7,5%-ában jött létre (>30 Gy, kaukázusi rassz), míg ACTH-hiány 4,0%-ban alakult ki >30 Gy sugárdózis esetén.⁷

Korábbi sellatáji sérülés (pl. hypophysistumor miatti műtét) jelentősen növeli a későbbi hypopituitarismus incidenciáját és súlyosságát azokban az irradiált betegekben, ahol a dózis alapján elsősorban csak izolált GH-hiányt várunk.²⁸ Így a hypophysistumor miatt műtött betegek sugárkezelését követően a hormonhiányok prevalenciája közelíteni fog a nagyobb dózissal irradiált, nem hypophysistumoros betegekéhez.^{9, 19}

A hypophysisadenomák sugárkezelése történhet sztereotaxiás sugársebészeti úton, egy nagy dózis alkalmazásával, vagy frakcionált sztereotaxiás sugárkezeléssel. A konvencionális sugárkezeléssel ellentétben a korai hypophysiselegtenség ritka, de a kumulatív incidencia a hosszú távú követés során nem különbözik. Hypophysis-működészavar akár 10 évvel a sugárkezelés után is kialakulhat, illetve az első, kezelés utáni években akár 0%, majd átlagosan 17 éves követés után 66% lehet a prevalencia. Gamma-kés alkalmazásakor a tumor méretét (>4 cm) találták a legfontosabb tényezőnek az irradiációs hypophysissérülés szempontjából. A hypophysis működési zavara gyakoribb a hormonálisan aktív tumorok irradiációja után, mert általában a biokémiai kontroll csak nagyobb sugárdózissal érhető el.¹³

A sugárkezelés károsító hatásának elsődleges helye – az agyalapi mirigy vagy a hypothalamus – ellentmondásos. Nagy dózissú (60 Gy feletti) konvencionális (frakcionált) sugárkezelés a klinikai bizonyítékok alapján mindkét helyen károsodást okoz, és korai, többszörös hormonhiányokat eredményez.⁹ A direkt stimulációkra (GHRH, LHRH és TRH tesztek) adott csökkent válaszok (LH, FSH, GH, TSH) jellemzőek a hypophysiskárosodásra. A hypothalamuskárosodás jele lehet a késleltetett válasz az LHRH- és TRH-tesztekben, illet-

ve a hyperprolactinaemia megjelenése. Ez utóbbi a hypothalamicus dopamintermelés elégtelenségét jelzi. Egyes tanulmányok szerint az irradiációs károsodás elsődleges helye a 40 Gy alatti összdózissal kezelt betegekben (profilaktikus agyi irradiáció) a hypothalamus, ilyenkor a GHD az egyetlen manifesztáció a csökkent hypothalamicus GHRH-kibocsátás miatt.^{1, 27} Más, ellentmondó tanulmányok szerint alacsony sugárdózis alkalmazása is okozhat direkt hypophysiskárosodást.¹³ A hypophysis hátsó lebeny károsodására irradiációt követően eddig nem volt klinikai adat, diabetes insipidus megjelenését nem közölték.¹³

A sugárkárosodásra az ACTH-termelés a legrezisztensebb. Klinikailag nyilvánvaló hiány csak a betegek 3%-ában jelentkezik 40–50 Gy összdózissú sellatáji besugárzás esetén, míg teljestest-irradiáció után nem közöltek még ACTH-hiány kialakulását.²² Amennyiben a sugárdózis meghaladja az 50 Gy-t, az ACTH-hiány prevalenciája 27–35%-ra emelkedik 15 évvel a sugárkezelés után, de a legtöbb esetben csak részleges.¹² A hypophysistumor miatt hagyományos sugárkezelésben részesült betegek között az ACTH-hiány kifejlődése sokkal gyakoribb: 30–60%.¹² Diagnosztikájában az ITT az alap, ellenjavallat esetén glukagon- vagy Synacthen-teszt javasolt. Szűrésre a reggeli kortizolszint mérése alkalmas: 300 nmol/l feletti érték kizárja a jelentős ACTH-hiányt.

A TSH-tengely is kevésbé érzékeny a sugárkárosodásra: ha kialakul másodlagos hypothyreosis, az általában dózisfüggő (19–20). Teljestest-besugárzást vagy profilaktikus koponyairradiációt követően nem közöltek még előfordulását.²³ Nem hypophysiseredetű agytumrok sugárkezelése után 3–6%-ban írtak le pajzsmirigy-alulműködést.¹⁶ Sugárkezelt hypophysisadenomás betegekben gyakori a mérsékelt pajzsmirigy-működési zavar, de prevalenciája elsősorban az 50 Gy vagy nagyobb dózissú kezeléseket után emelkedik.^{9, 20} Diagnosztikus a szubnormális fT4-szint normál/alacsony TSH-érték mellett. Ha a követés során az fT4-szint a normális tartományon belül fokozatosan csökken, az is körjelző lehet. TRH-teszt elvégzése nem szükséges. Fontos, hogy a GH-kezelés csökkentheti az fT4-szintet, rámutatva az addig rejtett hypothyreosisra.

Sugárkezelést követően gyakori a hyperprolactinaemia: felnőtt nőkben 40 Gy feletti sugárdózis esetén 20–50%-ban látszik enyhe/mérsékelt emelkedés, amely általában klinikailag nem szignifikáns.² Gyerekekben vagy kis sugárdózissal kezelt felnőttekben 5% a prevalencia.^{20, 25} Ritkán okoz tüneteket: pubertas tarda, csökkent libidó, impotencia, galactorrhoea, anovulációs ciklus. A betegek egy részében fokozatos PRL-csökkenést láthatunk a követés során, mivel a hypophysis lactotroph sejtjei atrofizálódnak az irradiáció következtében.

A gonadotropinhiány kialakulása alacsony dózissú irradiáció (<40 Gy) után szokatlan, nagy dózisok alkalmazását, illetve hypophysistumrok irradiációját követően prevalenciája fokozott.²⁵ Változó súlyosságú lehet, és általában késői szövödményként jelentkezik a

betegek 20–50%-ában, függetlenül attól, hogy gyermek- vagy felnőttkorban történt a besugárzás. Felnőttekben csökkent szexuális aktivitással, fáradtsággal, romló életminőséggel jár. Gyerekekben a pubertás késhe miatt, illetve a növekedési elmaradásban is jelentős szerepe lehet: gonadotropinhiány esetén a GHD majdnem mindig jelen van. GnRH-teszt segít a hypothalamicus és hypophysiseredetű ok elkülönítésében: késleltetett gonadotropincsúcs vagy késői csökkenés hypothalamicus, csökkent gonadotropinválasz pedig elsősorban hypophysiseredetű okot jelez.²⁹ Ismételt, intermittáló GnRH-adással esetleg visszaállítható a gonádműködés és a termékenység. 50 Gy alatti összdózisú irradiáció gyermekekben a korai hypothalamo-hypophysealis aktiváción keresztül pubertas praecoxot válthat ki.²³ Kisebb dózisok esetén szinte csak lányokban jelentkezik, nagyobb esetén egyformán érinti mindkét nemet. Az irradiációs károsodás helyei a gamma-aminovajsavat (GABA) termelő, gátló neuronok lehetnek: a GnRH-neuronok megszűnő gátlása korai, fokozott frekvenciával és amplitúdóval járó pulzatilis GnRH-termelődést eredményez.²² A pubertas praecox miatt észlelt gyerekekben később gonadotropinhiány fejlődhet ki, elsősorban akkor, ha 30 Gy feletti sugárdózist kaptak. Súlyosbító tényező a majdnem mindig jelen lévő GHD is.

A GHD általában a legelőször kialakuló, és gyakran az egyetlen adenohipophysishormon-hiány irradiációt követően. Súlyossága és kialakulása dózisfüggő, gyakorisága a besugárzástól eltelt idővel arányosan nő. A 30 Gy-nél nagyobb dózissal kezelt gyerekek 100%-ában csökkent GH-válasz látszik az ITT során, míg az ennél kisebb dózissal kezelték 35%-ában 2–5 évvel a kezelés után normális GH-választ mértek a tesztben. Az izolált GHD kisebb dózisú (18–24 Gy) sugárkezelés után gyakoribb gyerekekben, mint felnőttekben.¹⁰ A gyerekkorban agydaganat miatt sugárkezelt, felnőttként tesztelt túlélők 20%-ában normális GH-válasz látszott 10 évvel a kezelés után.¹⁶ Ez részben a felnőttkori GHD szigorúbb cut-off értékének lehet a következménye: 3 ng/ml, versus 7 ng/ml.

Az izolált GHD diagnózisa két provokáló tesztben – amelyek lehetőség szerint a GH-termelést nem egyforma úton stimulálják – észlelt csökkent GH-válaszon alapul.²⁸ Az irradiációt követő GHD patológiájából eredően gyakran eltérő GH-válaszokat tapasztalnak a különböző stimulációs tesztek során. 40 Gy alatti sugárdózis esetén a hypothalamussérülés dominál, ezáltal GHRH-hiány lesz, tehát a betegek exogén GHRH-ra adott GH-válasza általában megtartott.^{1, 27} Ez alapján irradiált betegekben a GHD megállapításához az ITT a arany standard, a legérzékenyebb teszt. Egyes vélemények szerint akár ennek az egy tesztnek az alkalmazása is elegendő lehet a diagnózishoz.¹⁴ Az argininteszt kevésbé szenzitív, mint az ITT az irradiált betegekben: gyakran normális, vagy kevésbé csökkent GH-választ látunk.^{3, 6} Hasonlóképpen, a GHRH + arginin tesztet összehasonlítva az ITT-vel, előbbi során eltérő mértékű, kifejezettebb GH-emelkedés jellemző.¹⁴

Darzy és munkatársai tanulmánya szerint 50 Gy összdózis alatti sellatáji irradiáció elsősorban a somatotroph sejtek számbeli csökkenését okozza: a GH-pulzus-amplitúdó csökkent, de a pulzatilitás és diurnális ritmus nem változott. Az elsősorban az agyalapi mirigyét érintő sérülés fokozza a kompenzatórikus GHRH-szekréciót, ez magyarázhatja, hogy ezekben az esetekben normális spontán GH-elválasztás mellett a stimulációra adott GH-válasz már elégtelenné válik.¹⁴

Segíthet a diagnózisban a nemre/korra korigált IGF-1-szint meghatározása: támogatja a GHD fennállását a 2 SD-vel csökkent érték (kizárandó: éhezés, hypothyreosis, veseelégtelenség, súlyos májbetegség, diabetes mellitus).²⁸ Egyéb hormonhiányok esetén, ha az IGF-1-SDS-érték szignifikánsan csökkent, elegendő egy stimulációs teszt elvégzése is. Ugyanakkor a nem és életkor szerint korigált IGF-1-szint gyakran normális a más tesztekkel GH-hiánysként diagnosztizált irradiált betegekben, így önmagában nem alkalmas markerként.¹

Az ITT/glukagon/arginin/GHRH tesztekben a GH-csúcs cut-off érték gyerekekben 7 µg/l, felnőttekben 3 µg/l, míg a GHRH + arginin tesztben BMI-től függő GH-elválasztási értékek használata javasolt.^{6, 21}

Felnőttekben a GH-stimulációs tesztek elvégzése csak súlyos GH-hiány klinikai/labor jelei esetén indokolt. A sugárterápia után 10 évvel végzett negatív stimulációs teszt lényegében kizárja, hogy később GHD még kialakulhat. A GH-pótlást csak 5 évvel a daganatellenes kezelés befejezése után ajánlott elkezdni, de gyerekekben, ha a növekedés miatt sürgős, akkor 1–3 év után is megfontolandó. A Childhood Cancer Survival Study adatai szerint a GH-kezelés nem növelte a meningeomák és gliomák gyakoriságát cranialis radioterápia után.²⁴

Ipilimumabkezelés hatása a hypophysisműködésre

Az onkológiai kezelések palettáján az elmúlt években egyre nagyobb teret kap a monoklonális antitestek alkalmazása. A metasztatikus melanoma malignum immunterápiájában alkalmazott új készítmény az ipilimumab, egy ún. anti-CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4) monoklonális antitest. A CTLA-4 a citotoxikus T-sejtek felszínén expresszálódik, és gátolja a T-sejt-aktivációt. Melanomaantigének jelenléte esetén a CTLA-4 csökkenti a tumorelles T-sejt aktivációját, ezért gátlása az ipilimumab alkalmazásával megszünteti a kezelés szempontjából káros immunmoduláns hatást, és javítja a terápiás hatékonyságot.¹⁷ Ugyanakkor ez a hatásmechanizmus egyben csökkentheti a CTLA-4-mediált autoimmunitás elleni védelmet is, ezzel magyarázható a kezelés során tapasztalt több immunológiai mellékhatás.¹⁵ Ezek közül kiemelkedő az autoimmun hypophysitis (AH), amelynek incidenciája az irodalmi közlések szerint melanoma betegcsoportokban 0–17% közötti.^{15, 17} Az AH kialakulása dózisfüggőnek tűnik, prosztata- és vesedagánat kezelése kapcsán is előfordult.⁵

Az ipilimumab kiváltotta AH kórélettana nem ismert. Állatkísérletes modellben egerek anti-CTLA-4 kezelése során az agyalapi mirigyben haemopoeticus mononukleáris sejtek megjelenését igazolták eltérően egyéb szervektől, illetve hypophysis elleni antitestek megjelenését is kimutatták. Feltételezések szerint a CTLA-4-gátló antitestek a helyi komplementaktiváción keresztül indítják el a helyi gyulladásos kaszkádot, amely a szisztémás T-sejt-aktivációval elősegíti az AH kialakulását. Az eltérő immunmediált mellékhatások kifejlődését a CTLA-4 antigén különböző szöveti expressziójával magyarázzák.¹⁸

Az eddigi tanulmányok során, ellentmondóan a klasszikus lymphocytás hypophysitis esetekkel, gyakoribb volt a kórkép megjelenése idősebb életkorban és férfiakban.⁵ A klinikai tünetek közül a fáradtság és a fejfájás bizonyult a leggyakoribbnak (58,6% és 61%), a látótérkiesés ritka volt.¹⁵

Sella-MR végzése alapvető az elkülönítő diagnosztika szempontjából, tekintettel az alapbetegsége, a hypophysitist az esetleges agyi metasztatizisoktól szükséges elkülöníteni. Faje és munkatársai feldolgozásában az AH miatt vizsgált betegek 47%-ában diffúz hypophysismegnagyobbodás látszott az MR során, amely döntően homogénnek bizonyult.¹⁷

A kezelés során észlelt AH általában a harmadik ciklus ipilimumab beadását követően jelentkezett, kumulatív gyógyszerhatásra utalva.¹⁵ Arajuo és munkatársai összefoglalója szerint az AH-val kórismézett betegek 93,9%-a igényelt hormonpótló kezelést, glükokortikoidpótlásra 85,2%-uk szorult, az utóbbi betegcsoportban szignifikánsan nagyobb volt a férfiak aránya ($p = 0,007$).⁵ Ipilimumabindukált AH-ben szenvedő betegekben a másodlagos hypadenia bizonyult a leggyakoribb és legkorábban jelentkező izolált hormonhiánynak,⁵ ezt követi a másodlagos hypothyreosis, majd a gonadotropin- és GH-hiány, illetve végül a hyperprolactinaemia.¹⁷ Irodalmi adatok szerint diabetes insipidus nem alakult ki eddig a kezelés kapcsán, ez megerősíti azt a feltételezést, hogy a készítménnyel kapcsolatos immunológiai mellékhatás az adenohipophysisre specifikus lehet.⁵

Nagy dózisu, korai glükokortikoidkezelés gyorsan szünteti a fejfájást és a fáradékonyságot, de ennek ellenére a betegek többsége tartós hormonpótlást igényel.¹⁵ Faje és munkatársai vizsgálatában a hypophysisdiszfunkció a betegek 76%-ában állandósult.¹⁷ Más tanulmányokban a másodlagos hypogonadismus az érintett férfiak 57%-ában, a másodlagos hypothyreosis pedig a betegek 37–50%-ában megszűnt a követés és kezelés során.¹⁷

Ezen adatok alapján az ipilimumab által kiváltott AH-ban szenvedő betegek hosszú távú endokrin követése szükséges. Egyes tanulmányok eredményei szerint a diagnóziskor észlelt alacsony prolaktinszint előrejelzője lehet a tartós hypopituitarismus kialakulásának ($p = 0,07$).⁵ Anti CTLA-4-kezelés során, tekintettel a lehetséges adenohipophysistoxicitásra, a kezelést meg-

előzően és a 4. ipilimumab ciklus után javasolt a hormonstátusz ellenőrzése. AH-ra utaló klinikai gyanújelek esetén – fáradékonyság, étvágytalanság, hányás, láz, adinámia, libidócsökkenés, amenorrhoea, hyponatraemia, hypoglykaemia, hypotensio – azonnali hypophysisfunkció-felmérés és sella-MR-vizsgálat, sz. e. a látótér ellenőrzése szükséges. Amennyiben az eredmények AH fennállását igazolják, az ipilimumabkezelés felfüggesztése, és korai, nagy dózisu glükokortikoidkezelés, illetve egyéb hormonpótlás szükséges endokrinológus segítségével. Az ipilimumab ismételt adása egyéni mérlegelést igényel a hypophysitis akut fázisát követően.

Összefoglalva, a sugárkezelés által okozott hypopituitarismus irreverzibilis és progresszív, ezért gyermek- és felnőttkorban egyaránt szükséges a rendszeres endokrin vizsgálat és indokolt esetben a hormonpótlás. Az ipilimumab monoklonális antitest kezelés során számítani kell autoimmun hypophysitis kialakulására, korai, nagy dózisu glükokortikoidkezelés gyorsan javítja a tüneteket, de a tartós adenohipophysiselégelenség aránya magas, ezért az érintett betegek hosszú távú endokrin gondozása szükséges. A jelenleginél nagyobb figyelmet kell fordítani a malignus betegséget túlélőknél a kezelés szövődményeinek felismerésére és kezelésére.

Irodalom

1. **Achermann JC, Hindmarsh PC, Brook CG:** The relationship between the growth hormone and insulin-like growth factor axis in long-term survivors of childhood brain tumors. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998; **49**: 639–645.
2. **Agha A, Sherlock M, Brennan S, O'Connor SA, O'Sullivan E, Rogers B, Faul C, Rawluk D, Tormey W, Thompson CJ:** Hypothalamic-pituitary dysfunction after irradiation of nonpituitary brain tumors in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**: 6355–6360.
3. **Ahmed SR, Shalet SM, Beardwell CG:** The effects of cranial irradiation on growth hormone secretion. *Acta Paediatr Scand* 1986; **75**: 255–260.
4. **Appelman-Dijkstra NM, Kokshoorn NE, Dekkers OM, Neelis KJ, Biermasz NR, Romijn JA, Smit JW, Pereira AM:** Pituitary dysfunction in adult patients after cranial radiotherapy: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; **96**: 2330–2340.
5. **Araujo PB, Coelho MC, Arruda M, Gadelha MR, Neto LV:** Ipilimumab-induced hypophysitis: review of the literature. *J Endocrinol Invest* 2015; **38**: 1159–1166.
6. **Biller BM, Samuels MH, Zagar A, Cook DM, Arafah BM, Bonert V, Stavrou S, Kleinberg DL, Chipman JJ, Hartman ML:** Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**: 2067–2079.
7. **Chemaitilly W, Li Z, Huang S, Ness KK, Clark KL, Green DM, Barnes N, Armstrong GT, Krasin MJ, Srivastava DK, Pui CH, Merchant TE, Kun LE, Gajjar A, Hudson MM, Robison LL, Sklar CA:** Anterior hypopituitarism in adult sur-

- vivors of childhood cancers treated with cranial radiotherapy: a report from the St Jude Lifetime Cohort study. *J Clin Oncol* 2015; **33**: 492-500.
8. **Chemaitilly W, Sklar CA**: Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers. *Endocr Relat Cancer* 2010; **17**: R141-159.
 9. **Chen MS, Lin FJ, Huang MJ, Wang PW, Tang S, Leung WM, Leung W**: Prospective hormone study of hypothalamic-pituitary function in patients with nasopharyngeal carcinoma after high dose irradiation. *Jpn J Clin Oncol* 1989; **19**: 265-270.
 10. **Clayton PE, Shalet SM**: Dose dependency of time of onset of radiation-induced growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1991; **118**: 226-228.
 11. **Constine LS, Woolf PD, Cann D, Mick G, McCormick K, Raubertas RF, Rubin P**: Hypothalamic pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med* 1993; **328**: 87-94.
 12. **Crowne E, Gleeson H, Benghiat H, Sanghera P, Toogood A**: Effect of cancer treatment on hypothalamic-pituitary function. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; **3**: 568-576.
 13. **Darzy KH**: Radiation-induced hypopituitarism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013; **20**: 342-353.
 14. **Darzy KH, Aimaretti G, Wieringa G, Gattamaneni HR, Ghigo E, Shalet SM**: The usefulness of the combined growth hormone (GH)-releasing hormone and arginine stimulation test in the diagnosis of radiation-induced GH deficiency is dependent on the post-irradiation time interval. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**: 95-102.
 15. **Della Vittoria Scarpatti G, Fucciello C, Perri F, Sabbatino F, Ferrone S, Carlomagno C, Pepe S**: Ipilimumab in the treatment of metastatic melanoma: management of adverse events. *Onco Targets Therapy* 2014; **7**: 203-209.
 16. **Duffner PK, Cohen ME, Voorhess ML, MacGillivray MH, Brecher ML, Panahon A, Gilani BB**: Long-term effects of cranial irradiation on endocrine function in children with brain tumors. A prospective study. *Cancer* 1985; **56**: 2189-2193.
 17. **Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, Tritos NA, Fadden R, Klibanski A, Nachtigall L**: Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; **99**: 4078-4085.
 18. **Iwama S, De Remigis A, Callahan MK, Slovin SF, Wolchok JD, Caturegli P**: Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. *Science Translational Medicine* 2014; **6**: 230-245.
 19. **Lam KS, Tse VK, Wang C, Yeung RT, Ho JH**: Effects of cranial irradiation on hypothalamic-pituitary function – a 5-year longitudinal study in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Q J Med* 1991; **78**: 165-176.
 20. **Little MD, Shalet SM, Beardwell CG, Robinson EL, Sutton ML**: Radiation-induced hypopituitarism is dose-dependent. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; **31**: 363-373.
 21. **Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML; Endocrine Society**: Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; **96**: 1587-1609.
 22. **Ogilvy-Stuart AL, Clark DJ, Wallace WH, Gibson BE, Stevens RF, Shalet SM, Donaldson MD**: Endocrine deficit after fractionated total body irradiation. *Arch Dis Child* 1992; **67**: 1107-1110.
 23. **Ogilvy-Stuart AL, Clayton PE, Shalet SM**: Cranial irradiation and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; **78**: 1282-1286.
 24. **Patterson BC, Chen Y, Sklar CA, Neglia J, Yasui Y, Mertens A, Armstrong GT, Meadows A, Stovall M, Robison LL, Meacham LR**: Growth hormone exposure as a risk factor for the development of subsequent neoplasms of the central nervous system: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; **99**: 2030-2037.
 25. **Rappaport R, Brauner R, Czernichow P, Thibaud E, Renier D, Zucker JM, Lemerle J**: Effect of hypothalamic and pituitary irradiation on pubertal development in children with cranial tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; **54**: 1164-1168.
 26. **Ratnasingam J, Karim N, Paramasivam SS, Ibrahim L, Lim LL, Tan AT, Vethakkan SR, Jalaludin A, Chan SP**: Hypothalamic pituitary dysfunction amongst nasopharyngeal cancer survivors. *Pituitary* 2015; **18**: 448-455.
 27. **Schmiegelow M, Lassen S, Poulsen HS, Feldt-Rasmussen U, Schmiegelow K, Hertz H, Muller J**: Growth hormone response to a growth hormone releasing hormone stimulation test in a population-based study following cranial irradiation of childhood brain tumors. *Horm Res* 2000; **54**: 53-59.
 28. **Shalet SM, Beardwell CG, Morris-Jones PH, Pearson D**: Pituitary function after treatment of intracranial tumours in children. *Lancet* 1975; **2**: 104-107.
 29. **Tauchmanová L, Selleri C, Rosa GD, Pagano L, Orio F, Lombardi G, Rotoli B, Colao A**: High prevalence of endocrine dysfunction in long-term survivors after allogeneic bone marrow transplantation or hematologic diseases. *Cancer* 2002; **95**: 1076-1084.
 30. **Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, Sheppard MC, Stewart PM**: Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet* 2001; **357**: 425-431.

Levelezési cím: Dr. Mezősi Emese
 Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ I. Sz. Belgyógyászati Klinika
 7624 Pécs, Ifjúság u. 13.
 Tel.: 30-565-4155
 e-mail: mezosi.emese@pte.hu

MÓDSZERTANI ÉS BIOLÓGIAI MEGFONTOLÁSOK A PARATHORMONSZINTEK ÉRTÉKELÉSÉBEN: A HATÁR- ÉRTÉKEK MEGBÍZHATÓSÁGA A KLINIKAI GYAKORLATBAN

Dr. Toldy Erzsébet^(1, 2), Dr. Kovács László^(3, 5), Dr. Elekes Sarolta⁽²⁾, Dr. Salamon Antal⁽⁴⁾, Dr. Lőcsei Zoltán⁽³⁾

(1) Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar, Diagnosztikai Intézet, Pécs

(2) Markusovszky Lajos Egyetemi Oktató Kórház Központi Laboratórium, Szombathely

(3) Markusovszky Lajos Egyetemi Oktató Kórház, Általános Belgyógyászati Osztály, Szombathely

(4) Markusovszky Lajos Egyetemi Oktató Kórház, Baleseti Sebészeti Osztály, Szombathely

(5) B. Braun Avitum Hungary Zrt. 6. Sz. Dialízis Központ, Szombathely

ÖSSZEFOGLALÁS: A parathormon (PTH) szintjének pontos és megbízható ismerete a mellékpajzsmirigy- és a csontanyagcsere-betegségek diagnosztikájában és a kezelés követésében elengedhetetlen. A krónikus veseelégtelenségben kialakuló osteodystrophia típusainak elkülönítésében, illetve az erre alkalmazott terápia követésében jelenleg ugyancsak az egyetlen noninvazív módszer a PTH meghatározása. A PTH-szintre alapozott algoritmusokat a klinikai gyakorlatban kiterjedten alkalmazzák, ezért különösen fontos, hogy a meghatározott érték a biológiailag használható hormonnál adjon információt. Ennek érdekében az elmúlt évtizedektől egészen napjainkig a PTH-mérési módszerek újabb és újabb generációit fejlesztették ki. Ma már a 4. generációs PTH-mérési módszer birtokában a hormonszintek értékelésekor a módszerek közötti eltéréseket is mérlegelni kell. Emellett elengedhetetlen a D-vitamin-ellátottság ismerete úgy a normális, mint a beszűkült vesefunkció esetében. Még ép vesefunkció mellett is kérdéses, hogy megfelelőek-e a gyakorlatban alkalmazott döntéshozatali határértékek, hisz a plazma PTH-szintjét az ismert szabályozó mechanizmuson kívül több tényező (életkor, nem, etnikum, vesefunkció, diabetes, D-vitamin-ellátottság, Mg^{++} -szint, BMI, testösszetétel, koffein- és alkoholfogyasztás stb.) befolyásolja. Mindezekért a szerzők célja, hogy átfogó képet adjanak a PTH laboratóriumi diagnosztikájának korlátairól. Összefoglalják a PTH-szint szabályozását, illetve értékelését befolyásoló preanalitikai és analitikai faktorokat. Felhívják a figyelmet a döntéshozatali határértékek meghatározásának korlátaira, egyrészt az irodalmi adatok, másrészt saját eredményeik alapján.

Kulcsszavak: PTH-intakt, 1–4. generációs módszerek, D-vitamin-ellátottság, döntéshozatali határértékek, veseelégtelenség

Toldy E, Kovács L, Elekes S, Salamon A, Lőcsei Z: METHODOLOGICAL AND BIOLOGICAL CONSIDERATIONS FOR THE ASSESSMENTS OF PARATHYROID HORMONE LEVELS IN CLINICAL PRACTICE: QUEST FOR A THRESHOLD

SUMMARY: Knowledge of the exact and reliable levels of parathyroid hormone (PTH) is important in the diagnosis of the diseases of the parathyroid gland and the bones. Determination of PTH is the only noninvasive approach for the differentiation among osteodystrophy subtypes and the monitoring of therapeutic outcomes in chronic renal failure. Algorithms based on the PTH levels are extensively used in clinical practice. Therefore it is very important that the measured level of the molecule have to reflect the biological active metabolite. For this reason newer and newer PTH methods have been developed during the last decades. The latest is the fourth generation of PTH methods. It is important to keep in mind that the measured hormone levels greatly depend on the method applied. In addition, the actual PTH levels are influenced by the vitamin D supply in all clinical situations as well as the kidney function particularly in end stage renal failure. It is questionable even in case of patients with normal kidney function whether decision-making limits applied in clinical practice are valid or not. This assumption is reasonable, because the PTH level is influenced by several factors (age, gender, race, vitamin D supply, Mg^{++} , body composition, immobilization, kidney function, diabetes... etc.) – besides well-known regulations. Concerning all this, the authors' aim was to give comprehensive aspect about limits of PTH measurements. They summarize the regulation of PTH and the preanalytical and analytical factors which influence the evaluation of PTH finding. The authors call attention to the limits to define a threshold. The above mentioned issues are based on literary data and their own laboratory observations.

Keywords: PTH-intact, first-fourth generation assay, vitamin-D supply, cutoff values, renal failure

Magy Belorv Arch 2016; 69: 123–133.

A hormonszintek pontos ismerete döntő fontosságú a klinikai endokrinológiában. Igaz ez a parathormon (PTH) esetében is, amelynek a szérumban a kalcium- (Ca-) szintjével összevetett koncentrációja olyan diagnosztikai támasz lehet, amely önmagában is terápiás döntést indíthat, vagy további vizsgálatok elvégzését teszi szükségessé. Az irodalmi adatok felhívják a figyelmet arra, hogy az emelkedett PTH-szint nem csak a csontok károsodásához vezet, de növeli a hipertónia kockázatát is.^{7, 18} Nem véletlen, hogy a tünetmentes hyperparathyreosis kapcsán is egyre több közlemény és szakmai ajánlás születik.^{2, 8}

A nefrológiai gyakorlatban a PTH-szint ismeretét döntő fontosságúnak ítélik meg a terápiás döntéshozatalban, amikor a Ca- és a csontanyagcsere egyensúlyát próbálják biztosítani.^{7, 18} Ezt az álláspontot néhányan kifogásolják, mert a rutinban alkalmazott PTH-mérési módszerekhez – főként a vesebetegek esetében – nem tudunk megbízható döntéshozatali határértéket meghatározni.^{11, 19, 24} Ismert probléma, hogy ha egy biomarker jól használható ép vesefunkció mellett, nem biztos, hogy jó a beszűkült vesefunkció esetében is. Mindemellett kérdéses az is, hogy ép vesefunkciójú betegekben valóban mindenkor megfelelőek-e a gyakorlatban alkalmazott döntéshozatali határértékek. Ez a feltevés indokolt, hisz a plazma PTH-szintjét az ismert szabályozó mechanizmusokon kívül több tényező [életkor, nem, etnikum, D-vitamin-ellátottság, az ionizált magnézium (Mg^{++}) szintje, testösszetétel, diabetes, vesefunkció, koffein-, alkoholfogyasztás stb.] befolyásolja. Részben ezekből adódóan a PTH-szint biológiai variabilitása nagy.^{1, 37} A diagnosztikát tovább nehezíti, hogy a klinikai kémiai gyakorlatban különféle immunanalitikai módszerek állnak rendelkezésre, amelyek eltérő szinteket mérhetnek az alkalmazott antitesttől függően, még azonos generáción belül is. Napjainkban már a PTH-mérő módszerek negyedik generációját is kifejlesztették.^{13, 14} Mindegyik PTH-mérő immunoassay más-más leletértékelést igényel.

A szerzők célja, hogy átfogó képet adjanak a PTH laboratóriumi diagnosztikájának korlátairól. Összefoglalják a PTH főbb regulációját, szintjük értékelését befolyásoló preanalitikai és analitikai faktorokat. Felhívják a figyelmet a döntéshozatali határértékek meghatározásának korlátaira, egyrészt irodalmi adatok, másrészt saját tapasztalataik alapján.

A PTH bioszintézise, szekréciója

A PTH 84 aminosavból álló, a 11-es kromoszóma rövid karján kódolt egyláncú fehérje, amely a mellékpajzsmirigyek fősejtjeiben termelődik pre-pro-PTH előalak formájában. Ebből kétszeri hasítás után (előbb a pro-PTH) képződik a Golgi-apparátusban az aktív PTH, amely a szekretoros granulumokban tárolódik. A szintetizálódott PTH már a granulumokon belül különböző fragmensekre hasítódik, mivel a granulumok proteázokat is tartalmaznak (katepszin B és katepszin H). A két enzim együttes jelenléte magyarázza, hogy a szekretált intakt PTH (PTHi) mellett a C-terminális fragmensek is kibocsátódnak a keringésbe, ugyanakkor N-terminális részek nem szekretálódnak a granulumokból. A C-terminális PTH-részek lehetséges funkcióját még nem ismerjük pontosan. Azt már tudjuk, hogy külön receptoruk van, és a PTH-receptorokon nem fejtenek ki hatást. Úgy tűnik, hogy antagonizálják az N-terminális PTH-hatásokat, hasonlóan a 7–84-es fragmenshez, amely bizonyítottan a PTH(1–84) molekulával ellentétes hatású.³¹

Bár a PTH szérumszintjét kisebb mértékben a szérumszéró, a D-hormon és FGF23 is szabályozza, sőt a catecholaminok, a Mg^{++} és más stimulusok is hatnak szekréciójára, de elválasztásának legfőbb ingere – funkciójának megfelelően – a plazma ionizált kalcium (Ca^{2+}) szintjének a csökkenése, amely a G-fehérjéhez kötődő kalciumszenzitív receptoron (CaSR) keresztül valósul meg.

Hypercalcaemiában a PTH szekréciója lényegesen csökken, a szekréció többségét a C-terminális fragmens teszi ki, és a receptor olyan szignált indít el, amely a folyamatosan termelődő hormon lebomlását még a szekréciója előtt támogatja. A Ca^{2+} - és a PTH-szekréciós ráta közötti összefüggés szigmoid lefutású, így a PTH minimális szekréciós rátája alacsony, de nem éri el a nullát. A maximális érték a reverz kapacitásról vall. Az a tény, hogy a normális állapot (set point) a szigmoid görbe alsó tartományába esik azt bizonyítja, hogy a rendszer sokkal kifejezettebben érzékeny a hypocalcaemiára, mint a hypercalcaemiára.³

Ezen kívül még D-vitamin-receptor (VDR), extracelluláris foszfát szenzorok és fibroblast növekedési faktor receptor (FGFR)/klotho komplex is található a mellékpajzsmirigysejteken. Az alfa-klotho egy transzmembrán fehérje, amely a fibroblast 23-as jelű növekedési faktor (FGF23) koreceptora. A klotho expre-

Rövidítések: 25OHD: 25-hidroxi-D-vitamin; 1,25(OH)2D: aktív D-vitamin, D-hormon, kalcitriol; bALP: csontspecifikus alkalikus foszfatáz; Bio-PTH, PTH(1–84): biológiailag aktív intakt (1–84) parathormon; BMI: testtömegindex; Ca: kalcium; CaSR: kalciumérzékelő receptor; C-PTHrP: PTH(7–84) C-terminális fragmenseit kötő receptor; CYP24A1: 24-hidroziláz; DBP: D-vitamin binding protein; FGF23: fibroblast növekedési faktor 23; FGFR: fibroblast növekedési faktor receptor; N-PTH: amino-parathormon; OPG: osteoprotegerin; P: foszfor; PTH: parathormon; PTH1R: parathormon 1-es típusú receptor; PTH2R: parathormon 2-es típusú receptor; PTHi: parathormon intakt molekula; PTHrP: PTH related protein; RANKL: receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (NFκB); RCV: real change value (a klinikai szempontból is jelentős hormonszintváltozás); TIP39: tuberoinfundibularis protein; UVB: ultraviola B sugárzás; VDR: D-vitamin-receptor

szióját az 1,25(OH)₂D indukálja a mellékpajzsmirigyben és a vesében egyaránt.^{3, 21, 33}

A PTH hatásai, kapcsolata a D-vitamin-ellátottsággal

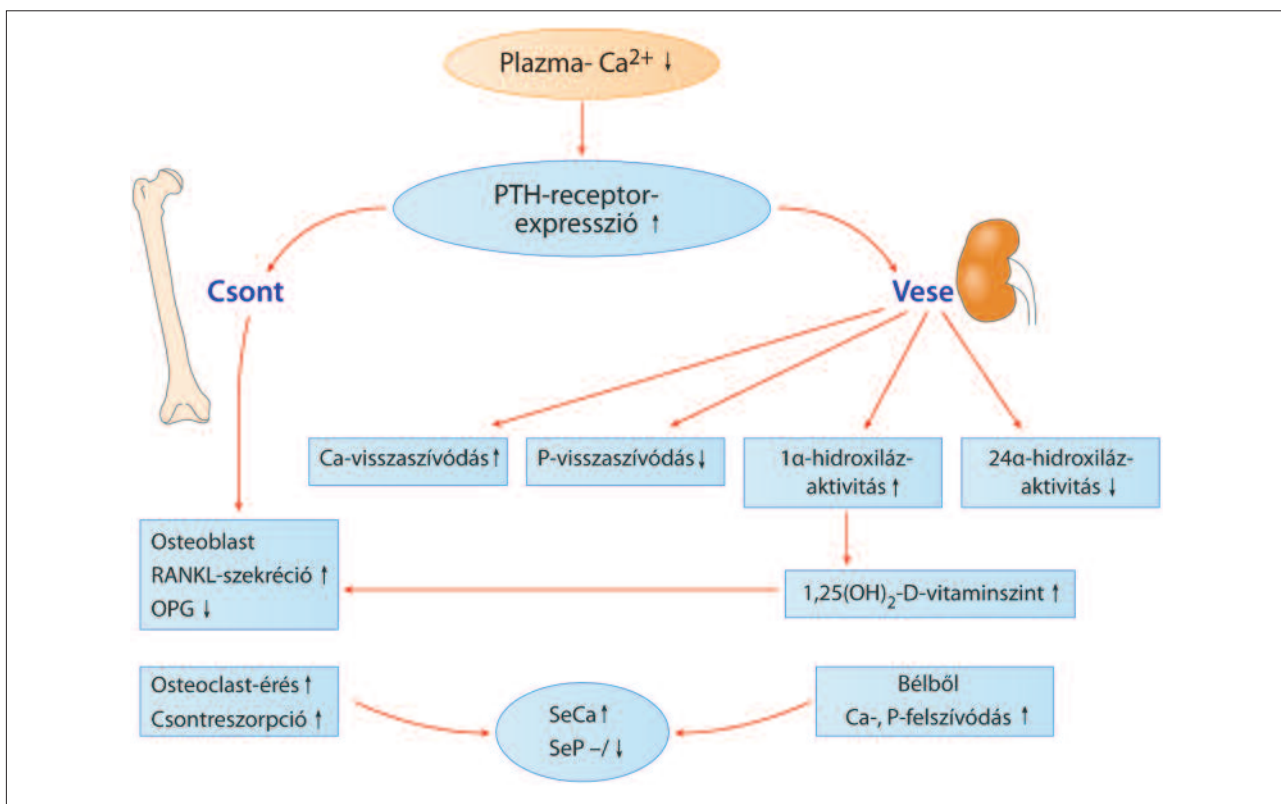
A PTH legfontosabb szerepe a Ca-homeosztázis ellenőrzése, ami négy szerv (mellékpajzsmirigy, bél, vese és csont) között működő negatív és pozitív feedback mechanizmusok útján valósul meg (1. ábra). Fokozza a vesetubulusokban a kalcium visszaszívódását, az aktív D-vitamin [dihidroxi D-vitamin [1,25(OH)₂D, D-hormon, vagy kalcitriol] szintézisét az 1 α -hidroxiláz enzim aktiválásával. Az így megemelkedett kalcitriolszint elősegíti a bélből a Ca-felszívódást és a csontokban az osteoblastok receptor aktivátor NF κ B (nuclear factor kappa-B) ligand (RANKL) termelését, ami által az osteoclastok érésének elősegítésével a csontreszorpción keresztül szintén kalciumot mobilizál. Ezen túl a PTH gátolja a 25OHD-vitamin eliminálásához szükséges 24 α -hidroxiláz enzimet, és csökkenti a tubulusokban a foszfát visszaszívódását is, ellentétben az FGF23-mal.

A PTH(1–84) N-terminális része felelős a PTH klasszikus hatásaiért, amely a PTH 1-es típusú recep-

toron (PTH1R) érvényesül, hasonlóan a parathormon-related protein (PTHrP) hatásához. Az 1–34 N-PTH hatása megegyezik az intakt PTH hatásával, és az első 14 aminosav önmagában képes aktiválni a receptort, sőt ha az első kilenc aminosavat kovalens kötással kapcsolják a receptorhoz, szintén hasonló hatás érhető el.³

Az előbbieken kívül még két receptora ismert a PTH-nak, amelyek közül a 2-es típusú receptor (PTH2R) elsősorban a központi idegrendszerben található, és működése nem teljesen tisztázott, talán a fájdalom érzékelésében, megélésében van szerepe, primer ligandja a tuberoinfundibuláris protein (TIP39). A másik receptort még nem sikerült klónozni, de kísérletek alapján ez a receptor az első hat aminosavától megfosztott PTH(7–84), C-terminális fragmenseit köti (C-PTHr), és ez teljesen ellentétes hatást vált ki a PTH-intakt molekulával szemben, azaz a szérumkalciumot csökkenti, és egyaránt gátolja a csont építését és bontását.^{12, 31} Egyes szerzők szerint szerepe lehet a csont rezisztenciájának biztosításában is.³⁰

A PTH hatása a csontra rendkívül összetett, mert számos sejttípusra hat közvetlenül vagy közvetve. A legfőbb csonthatásaként, évekig a reszorpciós hatását tartották számon. A PTH-nak csak az osteoblastokon van receptora, ugyanakkor a RANKL-oszteoprotegerin



1. ábra. A PTH-elválasztás ingere és a kalciumhomeosztázis fenntartásán túli hatásai

↑: szintje nő; ↓: szintje csökken; ↑: fokoz; ↓: gátol; -: nem változik; Ca: kalcium; SeCa: szérumkalcium; P: foszfor; SeP: szérumfoszfor; OPG: oszteoprotegerin

(OPG) mechanizmus útján az osteoclast érését fokozva, csontreszorpciót okoz. A PTH a szérumban Ca-, foszfor- (P) szintjének fenntartásán kívül a csontformációra is hatással van. Mind a felépülést, mind a lebomlást képes fokozni dózistól és adagolási módtól függően. Folyamatosan adagolva, nagy dózisban a csont reszorpciója fokozódik, míg intermittálva, kis dózisban adagolva serkenti a csontépítést, főleg a trabecularis állomány tömegét növeli. Valószínűleg általában a csontképzés a domináló, de a PTH mindenkor eredő hatását az osteoclastok reszorpciós rátája határozza meg.^{3, 31}

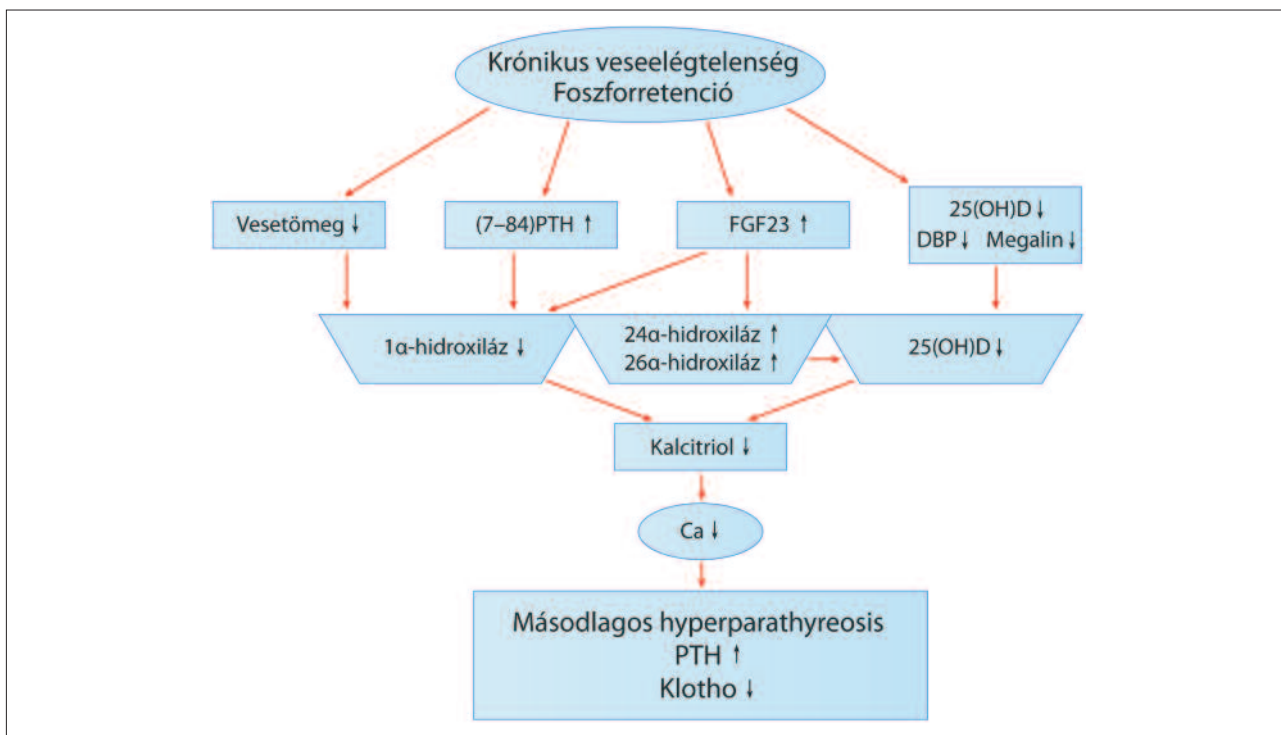
A PTH-mérések klinikai javallatai

A PTH meghatározásának legfontosabb szerepe a hyper- és hypocalcaemiák differenciáldiagnosztikájában van. Ezen kívül mérése része az idült vesebetegek gondozásának is. Mindenkor fontos, hogy a mért PTH-szint csak az aktuális Ca-szint ismeretében értelmezhető, ezért önmagában a PTH-szint mérése értelmetlen. Említeni kell a tumorszövet által termelt PTHrP-t, amely N-terminális részében homológiát mutat a PTH-molekulával, így a PTH-receptorokon keresztül okozza a kalciumszint emelkedését a plazmában. A PTH intakt molekulát mérő, rutinban használt immunoassay-k ezt nem mérik, így PTHrP-emelkedés esetén

az emelkedett Ca-szintek mellett típusosan a referenciatartomány alsó határánál, vagy az alatti PTHi-szintek mérhetők.^{3, 23}

Krónikus veseelégtelenségben, a kialakuló másodlagos hyperparathyreosisban a kalcitriolszint csökkenése több patofiziológiai folyamatból adódik, ezeket foglalja össze a 2. ábra. Csökken az 1 α -hidroxiláz-aktivitás, mert a működő vese tömege kisebb lesz, a foszfátretenció az FGF23-szint emelkedését váltja ki, és a romló vesefunkció miatt az PTH(1–84)-val ellenkező hatású PTH(7–84)-fragmensek felszaporodnak. Ezen túl a D-vitamin-ellátottság is károsodik, mivel ezek a betegek általában inaktívak, és kevés időt töltenek a szabadban. A diéta miatt a vitaminbevitel is csökken, valamint a renalis reabszorpcióban szerepet játszó megalin mennyiségének csökkenése, proteinuria esetén a direkt DBP-vesztés a D-vitamin-kötő fehérje mennyiségének csökkenésén keresztül tovább súlyosbítja a D-vitamin-hiányt. Mindezek mellett az FGF23 fokozza a 24. és 26. szénre ható hidroxiláz enzim aktivitását, amely a 25OHD-t inaktiválja, és szintjét csökkenti.^{7, 18, 31}

Mindezeket kívül a PTH-meghatározások biztonságosan használhatók – köszönhetően 2–4 perces fél-életidejüknek – annak intraoperatív megítélésére, hogy mennyire volt sikeres a mellékpajzsmirigy-adenomák eltávolítása.³



2. ábra. A plazma 25(OH)D-vitamin- és kalcitriolszintjének csökkenésében szerepet játszó tényezők krónikus veseelégtelenségben

↑ : szintje nő; ↓ : szintje csökken; PTH: parathormon; DBP: D-vitamint kötő fehérje; FGF23: fibroblast growth factor 23

A PTH metabolizmusa, keringő formái

A mellékpajzsmirigy szekretoros granulumaiból a PTH döntően PTH(1–84) formájában ürül a már említett, sokkal kisebb mennyiségű C-terminális fragmens mellett. A parathyreoidea eredetű biológiailag inaktív és aktív molekulaformák aránya növekszik a plazma Ca-szintjének emelkedésével. A szekretált PTH(1–84) mennyiségének 70%-a a májban, 20%-a a vesében metabolizálódik, és eltűnik a keringésből 2 perces félélet-idővel. A biológiai féléletidőt nem befolyásolja a vér Ca-, illetve kalcitriolszintje. A szekretált PTH mennyiségének kevesebb mint 1%-a jut csak el a célszerveken lévő receptorokhoz. Metabolizmusának ez a tulajdonsága biztosítja, hogy a PTH-szint meghatározása főként a parathyreoidea aktivitásáról ad képet, és azt, hogy a mellékpajzsmirigy gyorsan képes reagálni kicsiny változásokra úgy, hogy megváltoztatja szekréciós rátáját. Metabolitjai közül elsősorban a C-terminális fragmensek ürülnek a vesén keresztül, ezért ezek a fragmensek akkumulálódnak, ha a glomerularis filtrációs ráta (GFR) csökken.⁶ Még szabályos vesefunkció esetén is a karboxi-terminális fragmens féléletideje többszörösen felülmúlja a PTH(1–84) 2–4 perces féléletidejét.^{3, 11}

A periférián a PTHi még tovább bomlik különböző hosszúságú molekularészekre. Elsősorban N-terminális részétől megfosztott vagy karboxi-terminális részekre, illetve középső fragmensekre hasad.¹² Ezek végül a májban (Kupffer-sejtekben) és a vesében tovább metabolizálódnak, filtrálódnak, majd nagy részük megalindependens mechanizmussal visszaszívódik a proximális-tubulusokban, és lebomlik.³

A PTH-mérési módszerek változása az elmúlt 20 évben

A PTH-t mérő módszerek, egyre inkább a Ca^{++} -szint szabályozását befolyásoló biológiailag aktív PTH(1–84) hormonmolekula koncentrációjáról próbálnak információt adni. Ennek érdekében napjainkra már a negyedik generációs PTH-módszert is kifejlesztették. Az 1. táblázat összegzi az eddig kifejlesztett PTH assay-k generációit olyan szempontból, hogy melyik milyen mértékben méri a PTH-molekula egyes formáit. A kezdeti, *első generációs módszerek* megjelenése hazánkban az 1970-es évek végére tehető. Ez még kompetitív elvű klasszikus izotópjelölésű immunoassay (RIA) volt, gyakorlatilag az összes PTH-molekulaformát, de túlnyomó részben (75%-ban) a C-terminális fragmenseket – ebbe tartoznak a 34., 37., 38. és 45. aminosavval kezdődő metabolitok – mérte. Mivel ezek a molekularészek a vesén keresztül eliminálódnak elsősorban, így ez a kezdetleges módszer használhatatlan volt beszűkült vesefunkció esetén, mert irreálisan magas szinteket mért. Ezen túl megbízhatatlan volt normál GFR esetében is, mivel az 1–84-es intakt molekulának csak csekély hányadát (18%) mutatta ki, ezért az alacsony tartományban különösen rossz volt az analitikai szenzitivitása. Ma már ez a módszer nincs forgalomban, de megjegyzendő, hogy amióta felvetődik a granulomokból szabaddá váló C-terminális PTH-nak is a biológiai hatása, nem kizárt, hogy bizonyos indikációval újra használhatóvá válhat, úgy a diagnosztika, mint a terápia követése terén.

A *második generációs* módszertől beszélünk PTH-intaktot (PTHi) mérő módszerekről. Ezek már főként

1. táblázat. A PTH-mérés módszereinek generációi

A PTH keringő frakciói	Generációk			
	1. PTH	2. PTH-intakt assay (PTHi)	3. PTH-bio-intakt PTH(1–84) (BioPTHi)	4. valóban bioaktív PTH real-PTHi
PTH(1–84)	18%	72%	92%	Csak a nem oxidált formát méri
N-terminális PTH / N-PTH*	2%	8%	8%	igen
Non(1–84) PTH	5%	20%	–	**
C-terminális PTH / C-fragmens	75%	–	–	–
8, 18-as metioninon oxidált forma	igen	igen	igen	–

Jelmagyarázat:
 *15–20-as régióban a szerinmaradványokon poszttranszlációs foszforilált PTH(1–84)-molekula, mely biológiailag inaktív.
 ** attól függ, hogy az oxidált PTH(1–84) forma eltávolítása (extrakció) után 2. v. 3. generációs módszert használ
 –: nem méri

az 1–84-es PTHi-t mérik (72%), viszont a második generációs módszer egyéb, nem csak a PTH(1–84)-et, hanem más fragmenseket is – így a non(1–84)PTH-ból a 4., 7., 10., és 15. aminosavval kezdődő és 84-gyel végződő molekulákat 20%-ban, valamint a poszt-transzlációs foszforiláción átesett N-PTH-t 8%-ban – méri. Ezek a fragmensek is a vesén át ürülnek, ezért krónikus veseelégtelenségben felszaporodnak, ami a hyperparathyreosis túlbecslését eredményezi. Ez vezetett az aktív D-vitamin-kezelés nagyarányú alkalmazásához, amelynek következménye az adinamiás csontbetegség (amely a csontformáció hiányát és az osteoblastok és osteoclastok számának csökkenését jelenti) arányának növekedése lett. Ezen túl a 7–84-es aminosav szekvenciából álló metabolit a receptorokhoz kötődve a PTH(1–84)-gyel ellentétes hatást fejthet ki, ezért szerepe lehet a csont rezisztenciájának biztosításában.³⁰ Egy tanulmányban azt tapasztalták, hogy a PTH(1–84)/PTH(7–84) hányados volt a legjobb prediktora a csontátépülés ütemének,²⁸ mások azonban ezt nem tudták igazolni.^{5, 25}

A harmadik generációs módszerek már 92%-ban a PTH(1–84)-molekulát mérik, ezekben a jelet adó második antitestet a PTH(1–4)-epitópja ellen képezték, így kizáródik ki a keresztreakció a PTH(7–84)-molekulával. A poszttranszlációs, a 15–20-as régióban a szerin-foszforilált PTH(1–84)-et (N-PTH) is detektálják, azonban a második generációs módszerekkel azonos mértékben. Ez az N-PTH az összes keringő PTH-nak közel 10%-át teszi ki egészséges egyénekben, 15%-át előrehaladottabb veseelégtelenségekben. Ezen túl az N-PTH túlprodukcióját figyelték meg súlyos hyperparathyreosisban és mellékpajzsmirigy-carcinómában. Az eddigi klinikai tanulmányok alapján a szakmai irányelvek a második és a harmadik generációs PTHi módszerek diagnosztikai érzékenységét egyformának ítélik meg vesebetegekben és ép vesefunkciójú egyénekben egyaránt.^{7, 8, 18} Ez annak ellenére így van, hogy a már dializált betegek körében végzett korábbi tanulmányok^{23, 34} a mortalitás és a PTHi-szintek között összefüggést csak a harmadik generációs módszerekkel tudtak bizonyítani, a második generációs módszerrel nem. Palmer és mtsai egy 28 tanulmányt felölelő metaanalízisükben²⁶ a PTHi-szintek és a mortalitás között nem találtak összefüggést. Magunk csak a harmadik generációs módszer PTHi- és 25OHD-szintek között tudunk bizonyítani szignifikáns negatív összefüggést a peritoneálisan dializált betegek körében, a második generációs PTHi-szintekkel nem.²⁰ Megjegyzendő, hogy az irodalomban a PTHi módszereket eltérő szempontok szerint sorolják generációkba, így nevezéktanuk nem egységes. Akadnak szerzők, akik a generációs beosztást nem a C-terminális mérő módszerektől kezdik, hanem az intakt (PTHi) assay-k megjelenésétől, így a Bio-PTHi-t mérő módszereket második generációs assay-ként jegyzik,¹² míg mások²³ harmadik generációsak tartják – mint ahogy közleményünkben mi is ezt a nevezéktant alkalmazzuk.

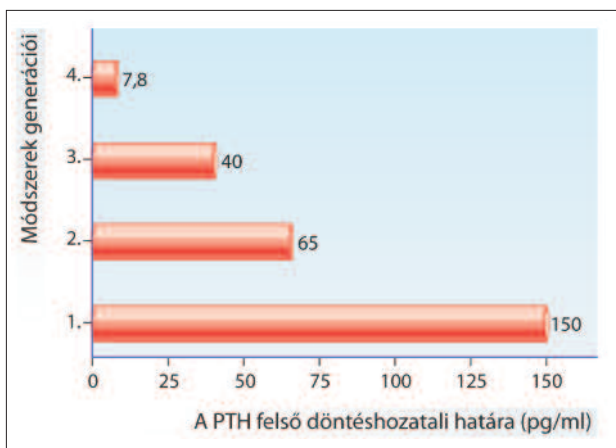
2012-ben Hocher és mtsai felvetették egy *negyedik generációs* PTH-meghatározás szükségességét annak ismeretében, hogy a fokozott oxidatív stresszel járó állapotokban – mint amilyen a krónikus végstádiumú veseelégtelenség is – biológiailag inaktív, oxidált PTH(1–84) molekulaformák szaporodnak fel, és ez az oka annak, hogy a végstádiumú vesebetegek körében a csontátépülés mértéke és a PTH-szintek között nagyon gyenge összefüggés tapasztalható.^{13, 14} A PTH(1–84) 8. és 18. metioninja oxidálódva metionin-szulfoxiddá alakul oxidatív stresszben. Ez a változás blokkolja a PTH(1–84) és a receptor közötti interakciót, így nem indít el c-AMP-felszabadulást, tehát az oxidált PTH(1–84)-molekula biológiailag nem aktív. A negyedik generációs módszer lényege, hogy az oxidált PTH(1–84)-et első lépésben monoklonális antitestekkel eltávolítják, majd a mintában maradt nem oxidált PTH(1–84)-molekulákat hagyományos második vagy harmadik generációs immunometrikus (szendvics) módszerrel határozzák meg.^{13, 25, 28} A szerzők azt találták, hogy hemodializált betegekben az oxidált és nem oxidált forma aránya és nagysága az egyének között rendkívül széles tartományban ingadozik. Ezen túl azt tapasztalták, hogy a nem oxidált PTH szintek 1,5–2,25-ször magasabbak a vesebetegekben, mint az egészséges kontrollban. Ezért javasolják a nem oxidált forma mérését a jövőben, mert ezzel pontosabban megítélhető a hormonális státusz.¹⁴ A negyedik generációs PTH-meghatározásokkal kapcsolatban napjainkig még csak három közlemény^{12, 26, 35} jelent meg, amelyekben ugyan viszonylag nagyszámú hemodializált beteget vizsgáltak, de eredményeik az oxidált és nem oxidált PTH(1–84) szelektív meghatározása tekintetében nem tudott igazolni jelentősen jobb kapcsolatot a mortalitás és a PTH-szintek között a korábbi módszerekkel nyert PTH eredményekhez képest.²⁶ A negyedik generációs PTH-módszerek jelentősebb klinikai értékének bizonyításához további nagyobb esetszámú tanulmányok szükségesek.

A PTH döntéshozatali határértékét befolyásoló körülmények

A rutin diagnosztikában alkalmazott módszerek heterogenitása

A jelenleg rutinszerűen alkalmazott PTH-módszerek hiányossága, hogy *nem standardizáltak*, sőt még nem is harmonizáltak, eltérő antitesteket és méréstechnikákat alkalmazva, még azonos generáción belül is más-más értéket mérnek.⁹ Ennek megfelelően referenciatartományuk is módszerfüggően eltér egymástól. A második generációs PTHi-módszereket használják jelenleg hazánkban a legtöbb klinikai kémiai laboratóriumban. A plazmában keringő sokféle PTH-fragmens közül az amino-terminális PTH (N-PTH) fragmensek azokkal mérhetők, amelyek a disztális (20. és 21. aminosav) N-terminális elleni ellenanyagot használnak (1. táblázat).

Ilyen, az egyik hazánkban legelterjedtebben alkalmazott elektrokemilumineszcens immunometrikus assay (Elecsys, Cobas, Roche). Ezeknek az N-PTH formáknak a mennyisége kritikus klinikai állapotokban (lásd előző fejezetben) jelentősen megemelkedhet, és ilyenkor előfordulhat, hogy a harmadik generációs módszerrel – ha a proximális epitópot fogja meg – magasabb PTH-t mérünk, mint a második generációval.³⁰ A különböző PTH-fragmensek eltérő fokú keresztreakcióival is magyarázható, hogy az 1980-as évektől napjainkig a PTH felső döntéshozatali határértéke egyre alacsonyabbá vált, ezt szemlélteti a 3. ábra.



3. ábra. A PTH-t mérő módszerek felső határértékeinek változása*

*a feltüntetett határértékek a generációkon belüli átlagos értékeket jelölnek. A pontos cut off érték mindenkor módszerfüggő!

A PTH-mérés céljára levett vérminta preanalitikai követelménye szigorúbb a szokásosnál

Standardizált mintavételi körülmények nemcsak a PTH és a Ca, valamint a foszfát diurnális ritmusa (a PTH-kibocsátás maximuma éjfélkor, mélypontja délben van) miatt szükségesek, hanem a 84 aminosavból álló peptid instabilitása miatt is. A PTH-meghatározáshoz vett minták kezelése ezért is nagy odafigyelést igényel. Az EDTA-val ellátott csőben vett vérminta stabilabb, a vérleplenytől leválasztott plazma maximum 6 órát állhat szobahőmérsékleten. Ebből a mintából viszont Ca nem mérhető. Ezért ideálisabb a vért natív csőben gyűjtve a laborba szállítani egy órán belül, ahol mérésre kerül a PTH és a Ca is egy órán belül. Ha ez logisztikailag nem kivitelezhető, akkor a vérleplenyről leválasztani hűtött (4 °C) centrifugálást követően kell, majd –20 fokon tárolni lehet egy hónapig, a feldolgozásig. Ettől eltérő tárolási körülmények jelentősen befolyásolhatják a mért szinteket.^{3, 11, 31} Ezen túl, mint minden fehérjekötésen alapuló módszernél, itt is előfordulhat a beteg mintájában jelen lévő, az analitikát zavaró szubsztancia (pl. heterofil antitest, biotin, egyéb gyógyszer stb.), amely a valós eredményt meghamisít-

hatja. A PTH-módszerek mindegyike antitestkötésen alapul, amelynek eredménye függ a beteg szérumának egyéb (fehérjefrakciók, ionerősség, interakciót okozó szubsztanciák) összetételétől is. Ez az oka annak, hogy vesebetegek, illetve vesepótló terápiában részesülők esetében jobban torzíthatnak a mért értékek a megváltozott ionerősség, fehérjefrakciók és egyéb normális szérummátrixtól eltérő körülmények miatt. Nem mindegy, hogy szérumból vagy plazmából mérjük a PTH-t, mert a kettőből nem ugyanazt az eredményt kapjuk, ezért fontos, hogy ugyanolyan mintatípust küldjünk a laborba. A gyakorlatban a mátrixeffektus jelenségét a kalibrátorgörbéhez használt szérum mátrix és a biológiai minta mátrix között fennálló különbség okozza. Különösen eltér a szérum mátrix veseelégtelenségben, a renalis kiválasztás beszűkülése és a metabolikus funkciók megváltozása miatt.^{7, 9, 11, 13}

Miért nincs a PTH-nak megbízható referenciatartománya az egészséges vesefunkciójú betegek esetében sem?

A plazma PTH-szintjét befolyásoló tényezőket az ismert regulációs mechanizmuson túl a 2. táblázat ösz-

2. táblázat. A PTH szintjét befolyásoló tényezők az ismert szabályozó mechanizmuson túl

Életkor
Nem
Etnikum
D-vitamin-ellátottság (Ca-bevitel)
Mg-szint
Vesefunkció
Diabetes mellitus
Immobilis állapot
BMI, testösszetétel
Biológiai variabilitás
Mintavétel időpontja
Koffein-, alkoholfogyasztás

szegzi. Carrivick és mtsai nagy esetszámú retrospektív tanulmányban, két régióban mért PTH-szintek elemzése kapcsán bizonyították, hogy az életkor előrehaladtával növekvő PTHi-szint független a D-vitamin-ellátottságtól, a foszfátszinttől, a vesefunkciótól és az ionizált Ca szinttől.⁴ Eredményeik felvetik, hogy a PTH-mérési eredmények diagnosztikus értéke javítható lenne, ha életkorfüggő referenciatartományokat használnánk, különösen az idősebb korosztályban.⁴ Több irodalmi adat van arra nézve is, hogy a PTH-szintek magasabbak férfiakban, mint nőkben, valamint túlsúlyos egyedekben is emelkedett szintek mérhetők úgy normális, mint beszűkült vesefunkció esetében. Ezt a szerzők

azzal magyarázzák, hogy obesitasban a leptinszint nő, és a leptin jelentősen stimulálja az FGF-23-at.^{15, 36}

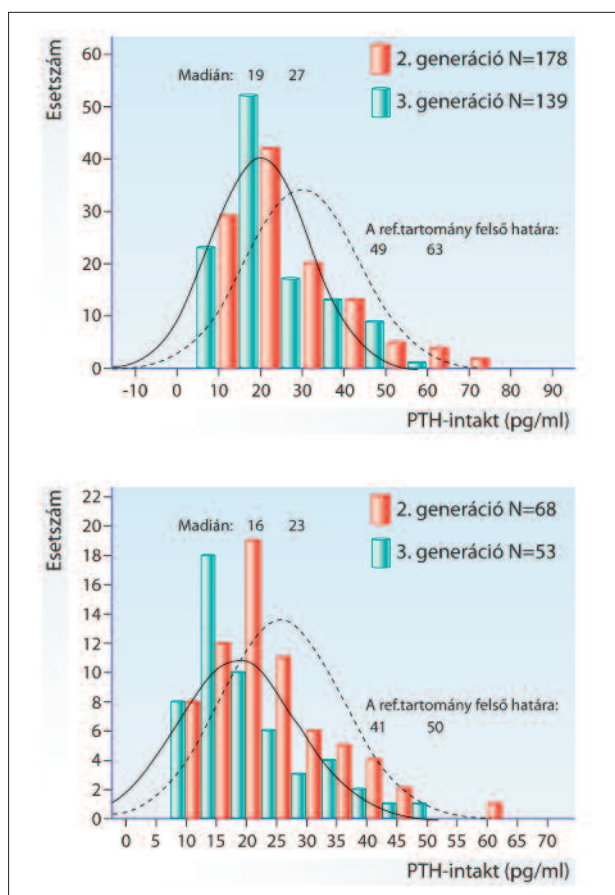
Lu és munkatársai azt találták, hogy 50 μmol koffein szignifikánsan csökkenti a PTH-szekréciót és a PTH gén expresszióját.²²

Optimális D-vitamin- és PTH-szint

Az optimális D-vitamin-szint pontos megállapítása még kérdéses, de a jelenlegi ajánlásokban meghatározott értékek a Ca-metabolizmusra, a csontanyagcserére kifejtett hatásából indulnak ki. Ez alapján 50 nmol/l alatt beszélünk D-vitamin-hiányról, mert ekkor már a Ca-raktárak csökkennek, a Ca-szint is alacsony lehet, és ekkor a PTH emelkedett. A PTH kb. 75 nmol/l 25OHD-szint eléréseig emelkedett, e felett már további PTH-emelkedés nem várható, így 50–75 nmol/l között elégtelen, 75 nmol/l 25OHD-szint felett elégséges D-vitamin-ellátottságról beszélünk. Bár vannak szerzők, akik ezt a PTH-emelkedés alapján meghatározott szintet magasabbnak tartják, mert jelentősen korfüggő a PTH és 25OHD közötti kapcsolat.³⁸ Súlyos D-vitamin-hiányról beszélhetünk 25 nmol/l alatt. Azt valószínűleg a mai napig sem tudjuk, hogy a megfelelő autokrin/parakrin funkciókhoz milyen minimális szintre van szükség. A D-vitamin-hiány az egész világon jelentős. Munkacsoportunk Vas megye egészséges véradóit megvizsgálva hasonló eredményeket kapott: 32%-ban volt elégtelen és 9,6%-ban hiányos a D-vitamin-ellátottság. Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegekben is vizsgáltuk a D-vitamin-szinteket. A nemzetközi adatoknak megfelelően súlyos fokú volt a D-vitamin-hiány a peritonealisan dializált betegek 97%-ában és a hemodializáltak 30%-ában, valamint a 3-4. stádiumú krónikus veseelégtelenségben szenvedők 48%-ában.^{20, 32} Nagyobb esetszámon végzett tanulmány megerősítette, hogy krónikus veseelégtelenségben a $>8\text{--}20\text{ ng/ml}$ ($20\text{--}50\text{ nmol/l}$) 25OHD határértéknél a PTH már nem növekszik meredeken.²⁴ Kawahara és munkatársai tanulmányukban kimutatták, hogy a negatív feedback mechanizmus nem a D-hormon (1,25OHD) mint végső produktum és a PTH gén transzkripciója között áll fenn, hanem a prohormon (25OHD) és a PTH között, azáltal, hogy intracellulárisan aktiválja az 1-alfa-hidroxiláz enzimet a mellékpajzsmirigyen belül.¹⁷ Fontos lenne, ha a gyártók a referenciatartományokat a D-vitamin-ellátottság ismeretében definiálnák. A 4. ábra szemlélteti, hogy ha a PTH-szinteket egészséges véradóink körében kétféle – második és harmadik generációs – módszerrel határoztuk meg a D-vitamin-ellátottság figyelembevételével, akkor jelentős különbséget kaptunk a döntéshozatali határértékekben úgy egészséges véradóink, mint a végstádiumú vesebetegek körében.^{2, 18, 20}

A PTH-szint biológiai variabilitása

A PTH-szint biológiai variabilitását egy tanulmányban



4. ábra. A PTH döntéshozatali határértékének változása az alkalmazott módszer és a D-vitamin-ellátottság figyelembevételével

Egészséges véradók PTH-szintjei 2. és 3. generációs (ECLMA, Elecsys 2010, Roche) módszerrel mérve a D-vitamin-ellátottság figyelembevétele nélkül (felső ábra) és megfelelő (25OHD: $>75\text{ nmol/l}$) D-vitamin-ellátottság (alsó ábra) esetén. A referenciatartomány felső határértékét a 97,5 percentilhez tartozó számmal adtuk meg

az egyéneken belül 25%-osnak, az egyének között 43%-osnak találták. A szerzők az egészséges kontrollcsoportban kapott adataikból a lényegesnek tekinthető PTH-szint-változást (real change value) 72%-ban határozták meg.³⁷ Ez azt jelenti, hogy egy beteg követése esetén a közel 72%-os változást ítéltük klinikailag jelentősnek.

A PTH-szint variabilitása krónikus veseelégtelenségben

Több szerző számolt be a vesepótló terápiában részesültek esetében a döntéshozatali határértékek megbízhatatlanságáról.^{7, 11, 15, 18, 24, 30} Ennek oka az, hogy a PTH-mérésnek nincs arany standard módszere, ezért a különböző antitestet alkalmazó módszerekkel mért

PTH-szintek azonos generációjú assay esetén is jelentős eltérést mutathatnak. Főleg vesebetegekben kell számolnunk a PTH-szint nagy biológiai variabilitásával. Egy tanulmány szerint hemodializált betegekben 26 mérést kellene elvégezni rövid időn belül, hogy a „homeosztatisz” egyedi döntéshozatali határértéket meghatározzák.¹⁰ Ezt figyelembe véve egyes szerzők felvetik, hogy a csontanyagcsere biomarkereként a csontspecifikus alkalikus foszfatáz (bALP) megbízhatóbb lenne vesebetegek esetében, annál is inkább, mert ez közvetlenül a csontból származik, míg a PTH jobban tükrözi a mellékpajzsmirigy aktivitását, mint a csontremodelinget.^{10, 11} Ezt azonban a 2009-es szakmai irányelvben közölt metaanalízisek eredményei nem támasztják alá.¹⁸

A magasabb generációjú PTH-módszerekkel mért eredmények esetén is meglehetősen széles a „szürke zóna”, ahol gyors, normális és lassú ütemű csontanyagcserét is észlelhetünk, különösen a veseelégtelenségben szenvedők körében. Krónikus veseelégtelenség esetén – a stádiumtól függően – egyre magasabb PTH-szint szükséges a normális csontanyagcsere biztosításához (3. táblázat), ezért alacsony PTH-szint

3. táblázat. A PTHi célértéke krónikus vesebetegekben²⁷

Krónikus veseelégtelenség stádiuma	eGFR ml/min/1,73 m ²	PTHi célértéke pg/ml a 2. generációs assay-vel
3	30–59	35–70
4	15–29	70–110
5	<15	150–300

esetén adinamiás csontbetegség alakul ki, amely a relatív hypoparathyreosis következménye.²⁷ Ebben az esetben különösen nagy a kardiovaszkuláris kockázat, a metasztatikus kalcifikáció miatt. Nagyon magas PTH-szint mellett viszont fokozott csontátépülési folyamat (osteitis fibrosa) jön létre. Általában elmondható, hogy végstádiumú veseelégtelenségben a normális PTH felső értékének kétszeres és kilencszeres értéke között van a döntéshozatali határérték. ha a PTHi 120 pg/ml (13 pmol/l) alatti, adinamiás, míg ha 540 pg/ml (57 pmol/l) feletti, osteitis fibrosa típusú csonteltéréssel számolhatunk, de a kettő közötti tartományban sem biztos, hogy normális a csontátépülés üteme, sőt, a PTH-ra vonatkozó mindkét cut off értéken kívül is előfordulhat minden típusú csontanyagcsere-rendellenesség. A csontfiziológia és a mért PTH-szintek között gyenge az összefüggés.^{7, 19}

Összegzés

A PTH-szintek ismerete a Ca-anyagcsere differenciáldiagnosztikájához nélkülözhetetlen, de a leletek értékeléséhez mérlegelnünk kell a meghatározásához alkalmazott módszerek analitikai és preanalitikai korlátait is. Tudnunk kell, hogy a lelet mellett közölt referenciaértékek milyen D-vitamin-ellátottságú népességre értendők. A jelenlegi adatok alapján a második generációs PTH-meghatározással szemben a harmadik generációs meghatározások a várt klinikai előnyt nem igazolták, annak ellenére, hogy ezek csak a teljes PTH(1–84)-t mérik. Különösen igaz ez a krónikus vesebetegekre, ahol csontremodeling monitorozására próbálják használni a PTHi-meghatározást, de éppen ebben a betegcsoportban számos buktatója lehet a PTH-szintek pontos mérésének és a megbízható döntéshozatali határértékek megállapításának. Valószínűleg a renalis osteodystrophia összetett folyamataiból egy tényezőt kiragadva nem is lehet pontosan jellemezni a csontokban zajló folyamatokat, ezért javasolják, hogy a PTHi-t a csontspecifikus alkalikus foszfatázzal együtt értékeljük. Újabb adatok vannak a szolubilizáló és az FGF-23-meghatározások klinikai jelentőségére vonatkozólag is, de ezek a kezdeti tapasztalatok még nem relevánsak, és ellentmondásoktól sem mentesek.^{7, 9, 16, 18, 29} Ezen túl a PTHi-szinteket a mindenkori D-vitamin-ellátottság is befolyásolhatja, még dializált vesebetegben is.²⁰ Mindezekért, a PTH-lelet értékelését mindig a beteg állapotával, alkatával, életvitelével és klinikumával összevetve értékeljük. Egyetlen magas PTH-leletre soha ne hagyatkozzunk. Mindig gondoljunk arra, hogy az immunanalitikai módszereknek mindig felléphet olyan keresztreakció, amely rejtett hibaként jelenik meg, így nehezen kontrollálható. A legfontosabb a beteg korábbi leletével történő összevetés, amelynél lényeges hormonszint-változásra akkor gondolhatunk, ha az eltérés az előző érték közel 70%-át (RCV) meghaladja.

Irodalom

- Alvarez C, Castilla JA, Martínez L, Ramirez JP, Vergara F, Gaforio JJ: Biological variation of seminal parameters in healthy subjects. Human Reproduction 2003; **18**: 2082-2088.
- Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marocchi C, Potts JT: Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement for the forth international workshop. J Clin Endocrinol Metab 2014; **99**: 3561-3569.
- Brighurst R, Demay MB, Kronenberg HM: Hormones and disorders. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM (eds): Williams Textbook of Endocrinology, 12th edition. Elsevier, Saunders, Philadelphia, 2011; 1237–1294.
- Carrivick SJ, Walsh JP, Brown SJ, Wardrop R, Hadlow NC: Brief report: Doses PTH increase with age, independent of 25 hydroxyvitamin D, phosphate, renal function and ionized calcium. J Clin Endocrinol Metab 2015; **100**: 2131-2134.

5. **Coen G, Bonucci E, Ballanti P, Balducci A, Calabria S, Nicolai GA, Fischer MS, Lifrieri F, Manni M, Morosetti M, Moscaritolo E, Sardella D:** PTH-1-84 and PTH "7-84" in the noninvasive diagnosis of renal bone disease. *Am J Kidney Dis* 2002; **40**: 348-354.
6. **D'Amour P, Brossard JH:** Carboxyl-terminal parathyroid hormone fragments: role in parathyroid hormone physiopathology. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; **14**: 330-336.
7. **Deák Gy:** A krónikus veseelégtelenség csont ásványi anyagcsere-zavarinak patomechanizmusa. In: Lakatos P, Takács I: A csontanyagcsere betegségei. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2012; 390-396.
8. **Eastell R, Brandi ML, Costa AG, D'Amour P, Shoback D, Thakker RV:** Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the fourth international workshop. *J Endocrinol Metab* 2014; **99**: 3570-3579.
9. **Eddington H, Hudson JE, Oliver RL, Fraser WD, Hutchison AJ, Karla PA:** Variability in parathyroid hormone assays confounds clinical practice in chronic kidney disease patients. *Ann Clin Biochemistry* 2013; **5**: 228-236.
10. **Gardham C, Steven PE, Delaney MP, LeRoux M, Coleman A, Lamb EJ:** Variability of parathyroid hormone and other markers of bone mineral metabolism in patients receiving hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; **5**: 1261-1267.
11. **Garrett G, Sardiwal S, Lamb EJ, Goldsmith DJ:** PTH-a particularly tricky hormone: Why measure it at all in Kidney Patients? *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; **8**: 299-312.
12. **Goodman WG, Salusky IB, Jüppner H:** New lessons from old assays: parathyroid hormone (PTH), its receptors, and the potential biological relevance of PTH fragments. *Nephrol Dial Transplant* 2002; **17**: 1731-1736.
13. **Hoche B, Armbrust FP, Stoeva S, Reichetzeder C, Grön HJ, Lieker I, Khadshynov D, Slowinski T, Roth HJ:** Measuring parathyroid hormone (PTH) in patients with oxidative stress – do we need a fourth generation parathyroid hormone assay? *Plos ONE*, 2012; **7**: e40242.doi:10.1371.
14. **Hoche B, Oberthür D, Slowinski T, Querfeld U, Schaefer F, Doyon A, Tepel M, Roth H, Grön HJ, Reichetzeder Ch, Betzel Ch, Ambruster FP:** Modelling of oxidized OTH (oxPTH) and non oxidizednon-oxidized PTH (n-oxPTH) receptor binding and relationship of oxidized to non-oxidized PTH in children with chronic renal failure, adult patients on hemodialysis and kidney transplant recipients. *Kidney Blood Press Res* 2013; **37**: 240-251.
15. **Ishimura E, Okuno S, Tsuboniwa N, Norimine K, Fukumoto S, Yamakawa K, Yamakawa T, Shoji S, Nishizawa Y, Inaba M:** Significant positive association between parathyroid hormone and fat mass and lean mass in chronic hemodialysis patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; **98**: 1264-1270.
16. **Jia T, Qureshi AR, Brandenburg V, Ketteler M, Barany P, Heimbürger O, Uhlin F, Magnusson P, Fernström A, Lindholm B, Stenvinkel P, Larsson TE:** Determinants of fibroblast growth factor-23 and parathyroid hormone variability in dialysis patients. *Am J Nephrol* 2013; **37**: 462-471..
17. **Kawahara M, Iwasaki Y, Sagaguchi K, Taguchi T, Nishiyama M, Nigavara T, Tsugita M, Kambayashi M, Suda T, Hashimoto K:** Predominant role of 25OHD in the negative regulation of PTH expression: Clinical relevance for hypovitaminosis. *Life Sciences* 2008; **82**: 677-683.
18. **KDIGO Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD),** *Kidney Int* 2009; **76** (Suppl. 113): S1-S130.
19. **Ketteler M, Elder GJ, Evenepoel P, Joachim HI, Jamal SA, Lafage-Proust MH, Rukshana Sh, Thadhani RJ, Tonelli MA, Kasike BL, Wheeler DC, Leonard MB:** Revisiting KDIGO clinical practice guideline on chronic kidney disease-mineral and bone disorder: global outcomes controversies conference. *Int Soc Nephrol* 2015; **97**: 502-508.
20. **Kovács L, Virágh É, Balogh D, Kálmán B, Lőcsei Z, Toldy E:** Kétféle parathormon mérési módszer klinikai értékének vizsgálata krónikus veseelégtelenségben a D-vitamin-ellátottság figyelembevételével. *Orv Hetil* 2013; **154**: 2025-2036.
21. **Kramer H, Bems JS, Choi MJ, Martin K, Rocco MV:** 25-hydroxy vitamin D testing and supplementation in CKD: an NKF- KDOQI controversies report. *Am J Kidney Dis* 2014; **64**: 499-509.
22. **Lu Mi, Farnebo LO, Branström R, Larsson C:** Inhibition of parathyroid hormone secretion by caffeine in human parathyroid cells. *J Endocrinol Metab* 2013; **98**: E1345-E1351.
23. **Melamed ML, Eustace JA, Plantinga LC, Jaar BG, Fink NE, Patekh RS, Coresh J, Yang Z, Cantor T, Powe NR:** Third-generation parathyroid hormone assays and all-cause mortality in incident dialysis patients: the Choice study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; **23**: 1650-1658.
24. **Metzger M, Houllier J, Gauci C, Haymann Ph, Flamant M, Thervet E, Boffa JCB, Vrstovnik F, Froissart M, Stengl B, Urena-Torres B:** Relation between circulating levels in 25(OH)vitamin D and parathyroid hormone in chronic kidney disease: quest for a threshold. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; **98**: 2922-2928.
25. **Monier-Faugere MC, Geng Z, Mawad H, Friedler RM, Gao P, Cantor TL, Malluche HH:** Improved assessment of bone turnover by PTH-(1-84)/large C-PTH fragments ratio in ESRD of patients. *Kidney Int* 2001; **60**: 1460-1468.
26. **Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF:** Serum levels of phosphorous, parathyroid hormone and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease. *JAMA* 2011; **305**: 1119-1127.
27. **Quarles ID, Berkoben M:** Management of secondary hyperparathyroidism and mineral metabolism abnormalities in dialysis patients. www.uptodate.com 2016 UpTo Date. Last updated Aug 19, 2015.
28. **Salusky IB, Goodman WG, Kuizon BD:** Similar predictive value of bone turnover using first- and second-generation immunometric PTH assays in pediatric patients treated with peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2003; **63**: 1801-1808.
29. **Smith E:** The use of fibroblast growth factor 23 testing in patients with kidney disease. *Am Soc Nephrology* 2014; **9**: 1283-1303.
30. **Souberbielle JCP, Roth H, Fouque DP:** Parathyroid hormone measurement in CKD. *Kidney Internat* 2010; **77**: 93-100.
31. **Speer G:** A mellékpajzsmirigy élettana, kórélettana. A parathormon szekréciójának szabályozása. In: Lakatos P, Takács I.: A csontanyagcsere betegségei. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2012; 906-908.
32. **Takács I, Benkő I, Toldy E, Wikonkál N, Szekeres L,**

- Bodolay E, Kiss E, Szabó B, Valkusz Zs, Kovács T, Szabó A, Bittner N, Várbíró Sz, Sziller J, Császár A, Kiss R, Lakatos P:** Második magyarországi konszenzus a D-vitamin szerepéről a betegségek megelőzésében és kezelésében. *Magyar Orvos* 2014; **22** (Suppl. 1): 5-26.
33. **Takahashi H, Komaba H, Takahashi Y, Sawada K, Tatsumi R, Kanai G, Suzuki H, Kakuta T, Fukagawa M:** Impact of parathyroidectomy on serum FGF23 and soluble klotho in hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Metab* 2014; **99**: E652-E658.
34. **Tanno Y, Yokoyama K, Nakayama M, Katoh A, Yamamoto H, Ywasaki Y, Cantor T, Fukagawa M, Shigematsu T, Hosoya T:** IRMA (whole PTH) is a more useful assay in CAPD patients with low bone turnover marker. *Nephrol Dial Transplant* 2003; **18** (Suppl 3): 97-98.
35. **Tepel M, Armbruster FP, Grön HJ, Scholze A, Reichetzeder Ch, Roth HJ, Hoher B:** Nonoxidized, biologically active parathyroid hormone determines mortality in hemodialysis patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; **98**: 4744-4751.
36. **Touvier M, Deschasaux M, Montourcy Sutton A, Charnaux N, Kesse Guyot E, Fezeu LK, Martel PR, Drusne-Pecollo N, Malvy D, Galan P, Hercberg S, Ezzedine K, Souberbille JCP:** Interpretation of plasma PTH concentrations according to 25OHD status, gender age, weight status and calcium intake: importance of the reference values. *J Endocrinol Metab* 2014; **99**: 1196-1203.
37. **Viljoen A, Singh DK, Twomey PJ, Farrington K:** Analytical quality goals for parathyroid hormone based on biological variation. *Clin Chem Lab Med* 2008; **46**: 1438-1442.
38. **Wacker M, Holick MF:** Vitamin-D Effects on skeletal and extraskkeletal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013; **5**: 111-148.

Levelezési cím: Dr. Toldy Erzsébet
 Markusovszky Lajos Egyetemi Oktató Kórház, Központi Laboratórium
 9700 Szombathely, Markusovszky u. 5.
 e-mail: toldy.erzsabet@markusovszky.hu
 toldy.erzsabet@gmail.com

A FELNŐTTKORI TRANSZSEXUALIZMUS ÉS KEZELÉSE

Dr. Csajbók Éva, Dr. Páll István, Dr. Magony Sándor, Dr. Sepp Krisztián, Dr. Valkusz Zsuzsanna

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Endokrinológia, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS: A transzszexualizmus olyan állapot, amelyben az érintett személy teste más nemű, mint amilyen neműnek érzi magát. Nem más, mint vágyakozás az iránt, hogy ellenkező nemű egyénként élhessen, és fogadják el. Jelenleg a nemzetközi irányelvek a transzszexualizmus terminológiát a nemi dysphoria névvel cserélték fel. Jelen közlemény összefoglalja a nemi dysphoria kezelésének magyarországi helyzetét, és ismerteti az Amerikai Endokrin Társaság (ENDO), illetve a WPATH (a transzneműek ellátásával foglalkozó szakemberek világszervezete) által kiadott, a felnőtt nemi dysphoriában szenvedő betegek kezelésére vonatkozó irányelveket, elsősorban endokrinológiai szempontból.

Kulcsszavak: transzszexualizmus, nemi dysphoria, nemváltztatás, endokrin kezelés (ENDO, WPATH irányelv)

Csajbók É, Páll I, Magony S, Sepp K, Valkusz Zs: ADULT TRANSSEXUALISM AND IT'S TREATMENT

SUMMARY: Transsexualism is defined as the conviction in a biologically normal person of being a member of the opposite sex. The nomenclature was recently changed to gender dysphoria by the international guidelines. This paper reviews the legal aspects and clinical management of gender dysphoria in adults in Hungary and the treatment guidelines developed by the American Endocrine Society (ENDO) and WPATH (World Professional Association for Transgender Health) concerning mainly the endocrine treatment.

Keywords: transsexualism, gender dysphoria, gender transition, endocrine treatment, (ENDO, WPATH guideline)

Magy Belorv Arch 2016; 69: 134–140.

A transzszexualizmus kifejezés a 20. század elejéről Magnus Hirschfeld német szexológustól származik, de a mai értelemben David O. Cauldwell, amerikai katonai sebész, neuropszichiáter és szexológus definiálta: „A transzszexuálisok olyan egyének, akiknek a fizikális nemük a pszichoszociális nemük ellenkezője”. A nemi identitás zavaraival először az 50-es években az Amerikai Egyesült Államokban egy német származású pszichiáter, Harry Benjamin kezdett el foglalkozni, a transzszexuális kifejezést is ő vezette be 1954-ben. Az ő véleménye szerint „az ilyen psziché és a szóma csak akkor kerülhet harmóniába, ha a nem megfordítását megkíséreljük”.⁵ Stoller 1968-ban már akár sebészi és/vagy endokrin kezelést is javasolt a kívánt állapot eléréséhez.⁸ Az angolszász nyelvterület különbséget

tesz a biológiai nem (sex) és a társadalmi nem (gender) között. A biológiai nem a testi, fizikai nemre utal, amelyet a külső és belső nemi szerv határoz meg. A társadalmi nem a nemi identitásra és az ehhez kapcsolódó nemi szerepre utal, ami lehet férfi, női vagy kevert. Az emberek többségének a nemi identitása összhangban van a biológiai nemével. Nemi identitászavarról akkor beszélünk, ha az adott személy a saját fizikai nemét a nemi szerepével ellentmondónak érzi. A transzszexuálisok elégedetlenek a saját biológiai nemükkel, úgy érzik, hogy rossz testbe születtek, és mindent elkövetnek annak érdekében, hogy megváltoztassák biológiai, illetve fizikai jellemzőiket. A szexuális irányultság független a biológiai és a nemi identitástól.

Az 1980-ban, az Egészségügyi Világszervezet

Rövidítések: AGS: adrenogenitalis szindróma; BNO-10: Betegségek nemzetközi osztályozása, 10. kiadás; DSM-V: az Amerikai Pszichiátriai Társaság ötödik kiadású diagnosztikai kézikönyve (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders); ENDO: Amerikai Endokrin Társaság (American Endocrine Society); ETT: Egészségügyi Tudományos Tanács; FtM: férfi identitású, genetikailag nő transzszexuális (female-to-male); KIM: Közigazgatási és Igazságügyi Minisztérium; MtF: női identitású, genetikailag férfi transzszexuális (male-to-female); PCOS: polycystás ovarium szindróma; RLE: „valódi élet teszt” vagy „valódi élet tapasztalat” (Real Life Experience); SRS: nemi átalakító műtét (Sex Reassignment Surgery); T2DM: 2-es típusú diabetes mellitus; WPATH: transzneműek egészségével foglalkozó szakemberek világszervezete (World Professional Association for Transgender Health)

(WHO) által kiadott BNO-10 a transzszexualitást a nemi identitás zavarainak csoportjába sorolt betegségnek nyilvánította, amelynek diagnózisa akkor volt felállítható, ha az egyén következetes vágyakozását fejezte ki az iránt, hogy ellenkező nemű egyénként élhessen, és ebből a célból sebészi és hormonkezeléseket szeretne. A transzszexuális identitásnak legalább két éve fenn kellett állnia a diagnózis kimondásához, és előzőleg szükséges volt az alábbi kórképek kizárása: mentális zavar (pl. szkizofrénia), interszexuális abnormalitást okozó genetikai, kromoszómaeltérések.⁹ A páciensek azonban a transzszexualizmust inkább szervi, mintsem pszichiátriai betegségnek szerették volna minősíteni. E probléma megoldását jelentette a DSM-V-ben (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – az Amerikai Pszichiátriai Társaság ötödik kiadású diagnosztikai kézikönyve) által meghozott változtatás, amelyben a nemi identitászavar terminológiát a nemi dysphoriával cserélték fel. Definícióját az alábbiakban adták meg: „A saját biológiai nemmel szembeni elégedetlenség, a sajátja helyett az ellenkező nem testének birtoklása iránti vágy, és annak az óhaja, hogy az egyént ellenkező neműként fogadja el a környezete, a társadalom.”⁷ A nemi dysphoria gyógyításának elismert formája a nemváltoztatás, amely összetett jogi, etikai, pszichológiai, pszichiátriai, sebészi és endokrinológiai feladat. A teljes procedúra lebonyolítása speciális ismereteket követel mind a betegektől, mind az őket kezelő szakemberektől. A komplex kezelés által a személy fizikai és pszichológiai nemisége összhangba kerül. Meg kell jegyeznünk azonban, hogy nem minden transzszexuális egyén kívánja külső nemi jellegének teljes megváltoztatását.

Terminológia

Transzszexuális az a személy, akinek a nemi identitása (pszichológiai, illetve tudati neme) ellentétes biológiai nemével. A kromoszómahibák (l. Klinefelter-szindróma), illetve a nemi szervek fejlődési rendellenességei (l. hermafroditizmus) nem tartoznak az ebben az értelemben vett transzszexualitás tárgykörébe. A transzszexuális egyének kromoszómális és biológiai neme általában egyértelmű (vagy XX vagy XY), de az ellenkező nembe szeretne fizikálisan átalakulni, pszichés egyensúlyának elérése céljából. Transzszexuális nőnek (transznő, férfiból nő transzszexuális) nevezzük azt a személyt, aki férfinak született, de nővé alakul. A szakirodalomban angolul a Male-to-Female („férfiből nő”) kifejezéssel találkozunk, melynek gyakran csak többféle rövidített változatát használják (MTF / MtF / MF / MtoF / M2F / M-F). Transzszexuális férfi (transzférfi, nőből férfi transzszexuális) az az egyén, aki nőként született és férfivá alakul, angolul Female-to-Male („nőből férfi”), ennek rövidítései: FTM / FtM / FM / FtoM / F2M / F-M. A transzszexuális egyének egy része csak teljes nemátalakítással érzi elérhetőnek a számára elfogadható állapotot. A transzszexualizmus nem

azonos a homoszexuális vagy transzvesztita viselkedési formákkal. Homoszexuális az az egyén, aki szexuálisan a saját neméhez vonzódik. Transzvesztita az, aki a másik nem ruháinak viselése által (átmenetileg) élvezni kívánja a másik nemhez való tartozást. Az angol nyelvben legújabbban a transzvesztitákra a „cross dresser” kifejezést használják. Sem a homoszexuális, sem a transzvesztita egyén nem akarja a saját nemét megváltoztatni.

A transzszexualizmus előfordulása világszerte és Magyarországon

A kulturális és társadalmi különbségek nagy nehézséget jelentenek a transzszexualizmus, a transzneműség előfordulásának pontos felmérésére. A legtöbb epidemiológia adattal a nemi dysphoria vonatkozásában rendelkezünk, hiszen általában ők jelentkeznek szakembereknél, illetve centrumokban. Az egyes centrumok adatait is nehéz összevetni, mivel azok a transzszexualitást eltérő kritériumok, definíciók alapján határozhatják meg.⁶ 2007-ben deCuypere és kollégái 10 vizsgálat adatait összefoglalva azt találták, hogy a prevalencia a következőképpen alakult: férfiból nő transzszex (MtF): 1 : 11900 – 1 : 45000, nőből férfi transzszex (FtM): 1 : 30400 – 1 : 200000.⁷ Magyarországi statisztikai adatok nem állnak rendelkezésre, de vélhetően sokkal többi nemi dysphoriás, transzszexuális, illetve transznemű személy van, mint aki rendszeres orvosi kezelés alatt áll.

A nemi dysphoria kialakulásának kockázati tényezői

A nemzetközi irodalom szerint a felnőtt transzszexuálisok túlnyomó többsége már gyermekkorában az ellenkező nemre jellemző viselkedésmintázatot mutat, ami azonban serdülőkorban jelentősen változhat, és így a gyermekkori nemi dysphoria felnőttkorban a transzszexualizmustól eltérő kimenetelű is lehet. Már az 1960-as évek kutatási eredményei arra utaltak, hogy a kisgyermekkorban a biológiai nemmel ellentétes viselkedésmintázatot mutató gyermekekre sem jellemző általánosságban, hogy felnőttkorukra transzszexuálisokká válnának.^{7, 9}

A név- és nemváltoztatás jogi vonatkozásai és magyarországi eljárásrendje

1989-ben az Európa Tanács Parlamenti Közgyűlése javasolta a transzszexuálisok nemének módosítását a születési anyakönyvben és a személyi igazolványban, engedélyezte az utónév megváltoztatását, leszögezte magánéletük védelmét, az alapvető jogok és szabadságjogok gyakorlásának lehetőségét és megtiltotta az ellenük irányuló diszkriminációt. A világ számos országában más és más jogi helyzet alakult ki a személyazonosság, illetve a név megváltoztatásának vonatko-

zásában. Kórász dr. 2015-ben megjelent közleménye részletesen ismerteti az egyes országok és Magyarország joggyakorlatát.³

Magyarországon az 1990-es évek végén jelentkezett igény az első nemátalakító beavatkozásokra, és a jogalkotás a 2000-es évek elején kezdett el foglalkozni a transzszexualitás orvosi szakmai és jogi szabályozásával, az Egészségügyi Tudományos Tanács (ETT) bevonásával. A nemi átalakítás megkezdésének alsó korhatárát 18–21 évben határozták meg, így a serdülőkorúak kezelésére jelenleg hazánkban nincs mód. Magyarországon a korábbi eljárásrend a hormonkezeléseket megelőzve engedélyezte a *névváltoztatást*, ami hatékonyan segítette a betegek társadalmi beilleszkedését, de a *nem megváltoztatására* egy ideig csak a visszafordíthatatlan sebészi beavatkozás után kerülhetett sor. Jelenleg semmilyen orvosi beavatkozás, illetve műtét nem feltétele sem a nem-, sem a névváltoztatás engedélyeztetésének. A *névválasztás és névviselés joga* – az állam által nem korlátozható – alkotmányos alapjog. A transzszexuális személyek *nemváltoztatását* csak abban az esetben tiltja, ha az érintett személy házas vagy bejegyzett élettársi kapcsolata van. Az utónevét megváltoztatni kívánó személynek jelenleg a Közigazgatási és Igazságügyi Minisztérium (KIM) Anyakönyvi Osztályához kell kérelmet benyújtania. Amennyiben a nemének megváltoztatását is igényli, akkor egy klinikai szakpszichológusi, egy pszichiáteri és MtF esetben egy általános urológiai vagy FtM esetben nőgyógyászati szakvéleményt kell csatolnia a kérelem mellé. A pszichiátriai szakvéleménynek tartalmaznia kell egyértelműen a BNO-10 kóddal együtt (F64.00) a transzszexualizmus diagnózist, valamint a név és nem megváltoztatására tett javaslatot. Az általános urológiai vagy nőgyógyászati szakvéleménynek tartalmaznia kell az urogenitalis apparatus funkcionális és alaki állapotáról szóló leírást, valamint azt, hogy a sebészeti nemátalakításnak orvos szakmai szempontból ellenjavallata nincs. Emellett csatolni kell a jelenlegi adatait, az új nemének megfelelő választott utónevét, az eredeti születési anyakönyvi kivonatot, a szakvélemények eredeti példányait, és egy családi állapotról szóló nyilatkozatot. Ebben az eljárásban nincs lehetőség a vezetéknév megváltoztatására. A szakvéleményeket a Nemzeti Erőforrás Minisztérium hagyja jóvá, az elbírálási idő általában 1–3 hónap. Az engedély birtokában a KIM értesíti az illető születési helye szerinti anyakönyvvezetőt, aki az „Utólagos megjegyzések” rovatba bevezeti a nem- és névváltoztatást. A KIM ezzel egy időben tájékoztatja a központi adatnyilvántartót, és értesíti a kérelmezőt. Az új anyakönyv személyesen vehető át a születési hely szerint illetékes polgármesteri hivatal anyakönyvvezetőjétől. A KIM engedélyének megérkezésétől számított 60 napon belül az érintett személynek ki kell cserélnie minden iratát (személyi igazolvány, lakcímkártya, TAJ-kártya, adókártya, jogosítvány). A nemét hivatalosan megváltoztató egyén a jog szerint minden tekintetben az új nemmel

bíró személynek minősül; új neme szerint köthet házasságot vagy bejegyzett élettársi kapcsolatot, az új neme szerinti nyugdíjkorhatár vonatkozik rá stb.³

A felnőtt korú transzszexuálisok kezelése

A teljes nemátalakítás komplex folyamat, melynek során szükség van pszichológiai, hormonális és sebészi kezelésre is. A műtéti kezelés (sex reassignment surgery, SRS) magába foglalja azokat az operációkat, amelyek az elsődleges vagy másodlagos nemi szervek megváltoztatására irányulnak (pl. ovariectomia, gonadectomy, mastectomy, phalloplastica stb.), de emellett számos plasztikai sebészeti beavatkozásra is szükség lehet (pl. emlőimplantáció, gégeműtét az Ádámcsutka eltüntetésére). A végleges sebészi beavatkozások előtt – a nemzetközi társaságok ajánlása szerint is – javasolt a „valódi élet tapasztalat” (RLE, real life experience), amelynek során a beteg a pszichológiai és hormonkezelés által elért fizikai adottságokkal él a környezetében.

Összefoglalónkban a korábban a Harry Benjamin International Gender Dysphoria Association, a későbbiekben World Professional Association for Transgender Health (WPATH) által 2010-ben, valamint az Amerikai Endokrin Társaság (ENDO) felnőtt transzszexuálisok kezelésére vonatkozó 2009-ben kiadott irányelveit ismertetjük.^{1,2}

A WPATH által kidolgozott ellátási standard (standards of care, SOC) a kezelés vezérfonala, amelyet világszerte több szervezet is követ. Tartalmazza a házi-orvosi, a nőgyógyászati, az urológiai, a pszichológiai, a hormonális és a sebészi kezelésére vonatkozó javaslatokat, csakúgy, mint a beszédhang megváltoztatásával kapcsolatos teendőket, a reprodukciós megfontolásokat.²

Az ENDO irányelve szerint a nemváltoztatás folyamata a diagnózis felállítását követően alkalmazott pszichoterápiából, a „valódi élet tapasztalat” megszerzéséből, hormon- és sebészi kezelésből áll.

A transzszexualizmus orvosi kezeléséhez nőgyógyász vagy urológus véleménye is szükséges, aki a nemátalakító műtét előtt a beteg anatómiai viszonyait tisztázza, az interszexuális kórképeknek a felnőttkorig fel nem ismert eseteit kiszűri. A műtét utáni állapot definitív, ezért a javallat felállítása nagy felelősséggel jár, emiatt a sebészi beavatkozásokkal kapcsolatban több országban szakértői bizottságok hozzák meg a végleges döntést. A WPATH irányelveit követő országok többségében egy koordinátor, az úgynevezett mentálhigiénés szakember (mental health professional) dolgozza ki az adott betegre vonatkozó – a beteg egyéni testi és lelki adottságait figyelembe véve – kezelési tervet, a szakmai protokollok betartásával. A koordinátor végzi a beteg lelki és testkép vezetését a „való élet tapasztalás” során, ismerteti a beteggel a nemi átalakítás lehetőségeit, annak következményeit, veszélyeit. Javaslatára történhet csak a hormonális vagy sebészi

kezelés. A hormonkezelés elindításához és a plasztikai műtétekhez egy, míg a nemi szerveket érintő sebészi beavatkozásokhoz két, egymástól független koordinátor javaslatételére van szükség. A befejezett nemátalakító műtétek után a beteg szabadon dönthet arról, hogy a kiegészítő kezeléseit (hormonkezelés, pszichoterápia) ki koordinálja. A WPATH iránymutatását követő országokban egy központban működnek a kezelésben részt vevő szakemberek, ezzel szemben Magyarországon nincs a kezelésükhöz rendelt intézmény vagy szakember, a betegek maguk választják meg kezelőorvosukat és sokszor – hivatalos irányelv hiányában – maguk próbálják a kezelésüket vezetni.

Az ENDO irányelve szerint az endokrinológus erősíti meg a diagnózist, és amennyiben a páciens alkalmasnak találja arra, indítja el a hormonkezelést. A páciensnek a sebészeti beavatkozások előtt legalább 12 hónapig a kívánt neme szerint kell élnie („valódi élet tapasztalat”) és hormonkezelést kapnia.³

A WPATH és az ENDO ajánlása szerint a nemi átalakítás során javasolt a folyamatos pszichoterápiás kezelés is, hiszen a nemátalakítás eredményessége nemcsak az esztétikai eredménytől, hanem a reszocializációs lehetőségektől is függ.

A teljes nemátalakításhoz műtétek sorozata történik. A beavatkozásokat végző nőgyógyásznak, urológusnak és plasztikai sebésznek kellő jártassággal kell rendelkeznie a kívánatos anatómiai, funkcionális, illetve esztétikai eredmény eléréséhez.

A hormonális kezelésre lehetőség van a „valódi élet tapasztalat” során, majd a definitív sebészi beavatkozásokat követően folyamatosan. A kezelés megkezdése előtt a hormonstátusz felmérése nagyon fontos, egyrészt az esetlegesen felmerülő más betegségek (pl. PCOS vagy AGS) kizárására, valamint a hormonterápia beállításához. Megkezdése előtt néhány alapvizsgálat elvégzése javasolt, így a trombózishajlam szűrése, máj- és vesefunkciós vizsgálatok, vérkép, hasi és emlő-ultrahangvizsgálat és a hormonszintek mérése (FSH, LH, TSH, tesztoszteron, ösztadiol, prolaktin,

progeszteron). A „kereszt-hormon” terápiák azonban kockázatosak lehetnek. Az ENDO irányelvekben szereplő kockázati tényezőket az 1. táblázatban soroljuk fel. A „kereszt-hormon” kezelés megkezdése után az első évben 3 havonta, azt követően 6 havonta javasolt a klinikai és laboratóriumi ellenőrzés. Minden hormonkezelés indítása előtt fel kell mérni a kardiovaszkuláris kockázatot, és azoknál, akik a gonadectomia után nem választják a tartós hormonkezelést, ajánlott a csontsűrűség mérése is. A „kereszt-hormon” szérumszinteket a kívánt nemnek megfelelő középtértékre kell beállítani. A MtF személyeknél a biológiai női nemnek megfelelően emlőrákszűrés, FtM-nél a férfi nemnek megfelelően prosztataraákszűrés javasolt, amennyiben a prosztata nem került eltávolításra.

Nőből férfi (FtM) transzszexuálisok kezelése

Sebészeti kezelés

FtM transzszexualitás esetén a hormonkezelés megkezdése előtt javasolt a petefészkek, az uterus és az emlők mirigyállományainak eltávolítása. A teljes nemátalakítás összetett, nagy kockázatú műtétekből áll. A kockázatok minimalizálása érdekében az egymás utáni műtétek összehangolt, gondos megtervezése elengedhetetlen. A phalloplastica igen bonyolult és kockázatos operáció, amely számos komplikációval járhat (pl. urethraszűkület), emiatt sokan nem vállalják. A herék kialakítása kisebb kihívást jelent, de sokszor ez sem könnyű, hiszen megfelelő bőrlebbennnyel kell rendelkezni a kialakításhoz.

Hormonkezelés

Az endokrin kezelés fő pillére a tesztoszteronpótlás. A kellő esztétikai hatás eléréséhez szükséges tesztoszteronpótlás amenorrhoeát okozhat. A női nemi szervek eltávolítása előtt mindenképpen érdemes fogamzásgátló kezelést is alkalmazni, egyrészt a nemkívánatos terhesség elkerülése, másrészt a „valódi élet tapasztalat” erősítése céljából. A hormonkezelés során eleinte három, a későbbiekben 3–6 havonta endokrinológiai kontroll, a nemi hormonok, a máj- és vesefunkciós értékek, illetve a vérkép ellenőrzése javasolt. Az androgénkezelés növeli a polyglobulia kockázatát, ami transzdermalis alkalmazás mellett kisebb. Az 50%-ot meghaladó hematokritérték esetén azonban a kezelés megszakítása javasolt. A kezelés mellett a HDL-koleszterin csökken, az LDL-koleszterin- és a trigliceridszintek változása az alkalmazás módjától függ, intramuscularis adagolás mellett atherogen irányban változik. A korábban PCOS-ben szenvedő páciensek lipidprofilja jelentősen romolhat tesztoszteronkezelés mellett. Emellett átmeneti májenzim-emelkedés is előfordulhat, különösen akkor, ha – a súlyos menopauzális tünetek jelentkezése miatt – kiegészítő, nagyobb dózisú ösztrogénkezelésre is szükség van. Némely tesztoszteronkészítmény

1. táblázat. A „kereszt-hormon” kezelés veszélyei

Nőből férfi (FtM) tesztoszteronkezelése során:

Erythrocytosis (hematokrit >50%)

Méh- vagy emlőrák

Májfunkciós eltérések (a normális érték felső határát 3x meghaladó transzaminázemelkedés)

Férfiből nő (MtF) ösztrogénkezelése során:

Thromboembolia

Emlőrák

Koszorúér-betegség

Cerebrovaszkuláris betegség

Súlyos migrénes fejfájás

Macroprolactinoma

orális adagolása mellett a májenzimeltérések kockázata nő, ezért ez kerülendő. Sok esetben a pszichés mellékhatások dózisfüggőek, ezért fontos a lehető legkisebb, mégis hatékony dózis megválasztása. A csontsűrűség a petefészkek eltávolítását követően, a tesztoszteronkezelés során növekszik, de annak felfüggesztése fokozott csontvesztéshez vezethet. A kezelés a kardiovaszkuláris rizikót nem fokozza, hacsak a betegnek arra valamilyen hajlamosító tényezője nincs. A tesztoszteron enyhén emelheti a vérnyomást, jelentős hypertonia kialakulásának esélyét azonban lényegesen nem növeli. A 2-es típusú diabetes (T2DM) kockázata csak egyéb más hajlamosító tényező mellett fokozódik. A kezelés nem növeli az emlőrák és a cervixcarcinoma kockázatát, de az ovarium- illetve endometriumcarcinomáét igen. Az egyik legkifejezettebb, nem kívánt hatás az acnés, zsíros bőr és a masculin típusú hajhullás megjelenése.¹

2. táblázat. Hormonális kezelés FtM transszexuális személyekben

Tesztoszteronkészítmények:

Parenteralis kezelési forma:

Injekció:

Testoszteron enantat: 100–200 mg im. 2 hetente 1x

Testoszteron undecanoat: 1000 mg 12 hetente 1x

Testoszteron cipionat: 200 mg 2–3 hetente 1x

Propionat + isocaproat + testoszteron decanoat 250 mg 2–3 hetente 1x

Subcutan implantátum: 600 mg/8–12 hét

Transdermalis kezelés:

Testoszteron gél 1%: 2,5–10 g/nap

Testoszteron tapasz: 2,5–7,5 mg/nap

Orális kezelés:

Testoszteron undecanoat: 160–240 mg/nap

Az endokrin kezelésben használatos szereket a 2. táblázatban foglaltuk össze. A masculinisációs hatás eléréséhez szükséges időt a 3. táblázat tartalmazza.

Férfiből nő (MtF) transszexuálisok kezelése

Sebészeti kezelés

MtF esetben a penis- és hereeltávolítás ideje a hüvely kialakításával egy időben optimális. A kasztráció a feminisatiónban nagyon fontos, a herezacskó bőréből alakítják ki a női nemre jellemző kis- és nagyajkakát. Ha a hormonális kezelés nem jár a kívánt emlőnövekedéssel, akkor implantátumok beültetése is lehetséges. Számos egyéb plasztikai sebészeti beavatkozás is kívánatos lehet, mint pl. arcplasztika, lézeres epilálás, glutealis implantátum behelyezés.

Endokrin kezelés

Az SRS előtt – az RLE érdekében – javasolt az antiandrogén és a nőihormon-kezelés. A gonadectomia után sokszor ösztrogén adása elégséges a kívánt esztétikai hatás eléréséhez. A kezelés elindítása előtt mindenképpen fel kell mérni a trombózishajlamot, az egyéb szív- és érrendszeri, valamint onkológiai kockázati tényezőket. A hormonkezelésben használt szerek hatásait a 4. táblázatban tüntettük fel. Az antiandrogén szerek közül a cyproteron acetat májfunkciós eltérést okozhat, a spironolacton csökkentheti a vérnyomást és emelheti a káliumszintet. Az ösztrogénkezelés növeli a trombózis kockázatát, elsősorban thrombophiliás páciensekben, illetve túlsúlyosokban, dohányzóknak és az ülő életmódot folytatóknak. Ez a rizikó a transdermalis alkalmazással csökkenthető, thrombophiliás betegben mindenképpen kerülni kell az orális szereket. A kezelés jelentősen emeli a trigliceridszintet, amely mind a pancreatitis, mind a szív- és érrendszeri események kockázatát növeli. Transdermalis alkalmazás mellett

3. táblázat. A kezelés masculinisációs hatásának időbeni kialakulása FtM transszexuális személyekben

Hatás	Kialakulás	Maximum
Bőracnék/bőr zsírosodása	1–6 hónap	1–2 év
Szakáll- és testszőrzet-növekedés	½–1 év	4–5 év
Kopaszodás	½–1 év	
Zsír szövet átrendeződése	1–6 hónap	2–5 év
Izomtömeg és izomerő növekedése	½–1 év	2–5 év
Menstruáció megszűnése	2–6 hónap	
Clitoris megnagyobbodása	3–6 hónap	1–2 év
Hüvely zsugorodása	3–6 hónap	1–2 év
Hang mélyülése	½–1 év	1–2 év

4. táblázat. Hormonális kezelés MtF transzszexuális személyekben

Ösztrogén

Parenteralis

Estradiol valerat 5–20 mg im. 2 hetente

Estradiol cypionat 2–10 mg im. hetente

Transdermalis

17 β -ösztadiol tapasz: 0,1–0,4 mg kétszer hetente

17 β -ösztadiol gél: 1,5–2,0 mg naponta

Orális kezelés:

Mikronizált ösztadiol: 2,0–4,0 mg naponta

Estradiol valerat: 2,0–4,0 mg naponta

Konjugált ösztrogén: 1,25–2,5 mg naponta

Ethinylestradiol: 20 μ g naponta

Antiandrogén kezelés:

Spironolacton: 100–200 mg naponta

Cyproteron acetat: 50–100 mg naponta

GnRH-agonista: 3,75 mg sc. havonta

ennek esélye is kisebb. Az ösztrogénkezelés növeli az epekövesség kialakulásának valószínűségét, csakúgy, mint a T2DM-ét, és átmenetileg emelheti a PRL-szintet, progesztinnel együtt alkalmazva növelheti az emlőrák rizikóját. A kívánt hatás eléréséhez a nők kezelésében használatos ösztrogéndózisoknál jóval nagyobb adagra lehet szükség, ami azonban növelheti a mellékhatások kockázatát. A kezelés mellett jelentkező feminizáció bekövetkeztének ideje az 5. táblázatban látható.

Megbeszélés

Munkánkban összefoglaltuk a nőből férfi (FtM) és férfiból nő (MtF) páciensek kezelésével kapcsolatos irányelveket, és a név- és nemváltoztatással kapcsolatos jelenlegi magyarországi előírásokat. A nemi dys-

phoria kezelésére vonatkozó iránymutatás (WPATH, ENDO irányelv) megalapozott, és nemzetközileg elfogadott. A transzszexualizmus klinikai ellátása multidiszciplináris megközelítést, komplex pszichiátriai-hormonális-műtéti kezelést, majd élethosszig tartó pszichiátriai és endokrin gondozást igényel. Magyarországon jelenleg a transzszexuális személyek kezelésének folyamata sem jogilag, sem orvosilag nincs egyértelműen szabályozva, nincs hatályos protokoll sem műtéti, sem hormonkezelésének vonatkozásában. A WPATH és az ENDO ajánlásának megfelelően mindekelőtt a kezelést irányító koordinátorra lenne szükség, hiszen annak hiányában az érintettek maguk próbálják a kezeléseket elérni, sokszor önmaguk döntenek az egyes beavatkozások sorrendjéről, információik többségét laikus sorstársaiktól szerzik be (transvanilla.hu, pinkvanilla.hu). Többnyire a betegekkel közvetlenül foglalkozó szakemberek sem látnak rá a kezelés teljes folyamatára. Ezek alapján kívánatos lenne Magyarországon egy olyan központ létrehozása, amely az érintett személyek ellátását magas színvonalon, a nemzetközi irányelveknek megfelelően végezné. Ennek a közleménynek különös aktualitást adhat az is, hogy a nemzetközi sajtóban felröppent a hír, miszerint a 2016-os nyári olimpiai játékokon talán olyan transzszexuális személyek is indulhatnak, akik előzetes nemátalakító műtéten nem estek át, csak egy évig részesültek „kereszt-hormon” kezelésben.⁴

Irodalom

1. Coleman E, Bockting W, Botzer M, Cohen-Kettenis P, DeCuypere G, Feldman J, Fraser L, Green J, Knudson G, Meyer WJ, Monstrey S, Adler R K, Brown GR, Devor AH, Ehrbar R, Ettner R, Eyler E, Garofalo R, Karasic D H, Lev AI, Mayer G, Meyer-Bahlburg H, Hall BP, Pfaefflin F, Rachlin K, Robinson B, Schechter LS, Tangpricha V, van Trotsenburg M, Vitale A, Winter S, Whittle S, Wylie KR, Zucker K: Standard of Care for the Health of Transsexual,

5. táblázat. A kezelés feminizációs hatása MtF transzszexuális személyekben

Hatás	Kialakulás	Maximum
Izomtömeg és izomerő csökkenése	3–6 hónap	1–2 év
Bőrszírosodás mérséklődése	3–6 hónap	2–3 év
Zsírszövet átalakulása	3–6 hónap	2–3 év
Spontán merevedés csökkenése	1–3 hónap	3–6 hónap
Libidócsökkenés	1–3 hónap	3–6 hónap
Herék méretének csökkenése	3–6 hónap	2–3 év
Spermiumtermelés csökkenése	ismeretlen	>3 év
Emlő növekedése	3–6 hónap	2–3 év
Terminális hajnövekedés csökkenése	½–1 év	>3 év
Hangváltozás	nem számottevő	

- Transgender, and Gender-Nonconforming People, Version 7. *International Journal of Transgenderism* 2011; 13: 165–232.
2. **Hembree WC, Cohen-Kettenis P, Delemarre-van de Waal HA, Gooren LJ, Meyer III WJ, Spack NP, Tangpricha V, Montori VM:** Endocrine Treatment of Transsexual Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3132–3154.
 3. **Kórácz K:** A nemi dysphoria jogi vonatkozásai és a kezelés folyamata Magyarországon; *Orv Hetil* 2015; 156: 1214–1220.
 4. **McLaughlin K:** Transgender athletes to be allowed to compete as the other sex in the Olympics without having gender reassignment surgery. *Daily Mail* 23 January 2016; <http://www.dailymail.co.uk/news/article-3412969/Olympics-change-policies-allow-transgender-athletes-compete-without-having-gender-reassignment-surgery.html>
 5. **Meyerowitz J:** *How Sex Changed, History of Transsexuality in the United States.* Cambridge & Massachusetts; Harvard University Press; 2002
 6. **Olyslager F, Conway L:** On the calculation of the transsexualism; paper presented on WPATH 20th Symposium; 2007.
 7. **Regier DA, Kuhl EA, Kupfer DJ:** The DSM-5: Classification and criteria changes. *World Psychiatry* 2013; 1292–1298.
 8. **Stoller RJ: Sex and Gender:** On the Development of Masculinity and Femininity. Science House 1st Edition; 1968.
 9. **World Health Organisation:** International statistical classification of diseases and health problems. 10th revision, Volume 1; 1992.

Levelezési cím: Dr. Csajbók Éva
 Szegedi Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika
 6720 Szeged, Korányi fasor 8.
 Tel.: +36 (62) 545-212; Fax: +36 (62) 545-211
 e-mail: ecsajbok@freemail.hu

A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG XXVI. JUBILEUMI KONGRESSZUSA

Hunguest Hotel Forrás, Szeged
2016. május 5–7.

ELŐADÁS-ÖSSZEFOGLALÓK

Renin és aldosteron vizsgálata hipertóniásokon

Bajnok László, Hussein Tamás, Bódis Beáta,
Nemes Orsolya, Rucz Károly, Mezősi Emese

*Pécsi Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika,
Pécs*

Bevezetés. A primer aldosteronizmus (PA) diagnosztikáját továbbra is élénk vita kíséri, annak ellenére, hogy a 2008-as Konszenzus Ajánlás kanonizálni igyekezett ennek algoritmusát, így az emelkedett ambulanter mért aldosteron/renin arány (ARR) és a nem megfelelően szupprimálható aldosteron- (A) koncentráció határértékeit. Mostanában az is felvetődött, hogy a szűrőként alkalmazott ARR érzékenysége – a szuppressziós A (SA) alapján – valójában alacsony. A PA diagnosztikája azért is terhelt bizonytalanságokkal, mert a hormon határértékek pontosságának számításakor maguk ezen vizsgált paraméterek is referenciakritériumként szerepelnek. Az elérhetővé váló alternatív, nem izotópos A-esszével a potenciálisan vizsgálható betegkör jelentős bővülésére nyílik lehetőség, amivel együtt a diagnosztikus nehézségek szélesebb körben való megjelenése is várható. **Célkitűzés, módszer.** Jelen retrospektív elemzésben 309 olyan, elsősorban gyógyszer-rezisztencia, mellékvese-incidentaloma vagy hypokalaemia miatt vizsgált hipertóniás beteg szerepel, akiknél az ARR-től függetlenül is rendelkezésre álltak a tartós fekvéssel elért SA-értékek. **Eredmények.** Az A-érték fekvés mellett átlagosan 45%-kal volt alacsonyabb, mint járás után. Mindössze az esetek 33%-a bizonyult egyértelműen negatívnak. Az alkalmazott határértékek mellett az ARR és SA az irodalmi adatokhoz hasonlóan, a vizsgáltak 32 és 10%-ában voltak emelkedettek; 11%-ban csak az SA volt magasabb, de ezek közül, az alacsony renin alapján, valójában csak 1%-ban nem volt a PA elvethető. Kóros reninemelkedés 22%-ban mutatkozott, de csak ezek 59%-ában volt hyperaldosteronizmus is. A hyporeninaemiás hypoaldosteronizmus prevalenciája 1% volt. **Következtetések.** Az ARR érzékenysége magas (91%), ha csak indokolt esetekben alkalmazzuk. Ugyanakkor a hyperaldosteronizmus diagnózisának igen-nem jellegű felosztásánál célszerűbb egy valószínűségi besorolás, ami a teendőket jobban meghatározza. A hyper- vagy hyporeninaemia igazolása is útmutatást adhat.

Újabb biomarkerek a nem funkcionáló hypophysisadenomák biológiai viselkedésének megítélésében

Butz Henriett^{1,2}, Németh Kinga³, Czenke Dóra³,
Rácz Károly^{1,3}, Patocs Attila^{2,4}

¹Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest; ²Semmelweis Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézet, Budapest; ³Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest; ⁴Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem, „Lendület” Örökletes Endokrin Daganatok Kutatócsoport, Budapest

Az intracranialis daganatok nagyjából 10%-át teszik ki a hypophysisadenomák. Ezek többsége funkcionális, míg körülbelül 30%-ra tehető a nem funkcionális adenomák aránya. Mivel ezek a daganatok hormonálisan inaktívak, legtöbb esetben későn kerülnek felfedezésre, sokszor kompressziós tüneteken keresztül. A daganatok patológiai szempontból heterogén csoportot képeznek, és hormontermelő társaikkal ellentétben biológiai viselkedésük megítélésében máig nem állnak rendelkezésre biomarkerek. Az utóbbi évek módszertani fejlesztései során számos fehérje, gén vagy mikroRNS eltérő expressziós mintázatot hoztak összefüggésbe a hypophysisadenomák proliferációjával és agresszivitásával. A rendelkezésre álló irodalmi és saját adatainkat alapul véve összegyűjtöttük a nem funkcionális hypophysisadenomákra jellemző szöveti, valamint szérumbiomarkereket, melyek alkalmasak lehetnek a diagnózisban, prognózisban, esetleg a személyre szabott terápia kialakításában. A szöveti biomarkerek legtöbbje összefüggésben van a sejtproliferációval, apoptózissal, sejtdhézióval, angiogenezissel, melyek vizsgálata közelebb vihet a daganatkialakulás vagy daganatprogresszió jobb megértéséhez, ezáltal egy potenciálisan új terápia alkalmazásában. A szöveti biomarkerek mellett, kiváltképp a klinikailag nem funkcionáló daganatok esetében, a vérből kimutatható perifériás biomarkerek azonosításának esszenciális szerepe lenne betegség lefolyásának és a terápia eredményességének a nyomon követésében. Összefoglalónkban áttekintjük az utóbbi évek ez irányú eredményeit.

Korai petefészek-kimerülés daganatellenes kezelést követően: a hormonpótlás lehetőségei

Deli Tamás

Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

A női fertilitás megőrzésének igénye, illetve a női hormonpótló kezelés számos onkológiai kérdést vet fel a klinikai gyakorlatban a (nőgyógyász) endokrinológus számára. Onkológiai kezelést megelőzően a várható iatrogén fertilitáscsökkenés miatt a termékenység megőrzésének lehetőségeit kell számba vennünk, míg hormonpótló kezelés indítása vagy folytatása kapcsán a nőgyógyászati és nem nőgyógyászati daganatok megjelenési kockázatának kedvező vagy kedvezőtlen irányú változásáról kell informálnunk betegeinket. Az onkológia eredményeinek javulásával pedig – szerencsére – mind gyakrabban találkozunk a hormonpótló kezelés igényével daganatos betegségről kigyógyult vagy tartósan remisszióban levő betegeknél. A klasszikus, defenzív, sokszor nem is feltétlen evidenciákon alapuló orvosi hozzáállás miatt ezek a betegek nemritkán nehezebben részesülhetnek hormonpótló kezelésben. Ugyanakkor a hormonpótlás megtagadása hosszú távú, statisztikailag kimutatható mértékű egészségkárosítást és életminőség-csökkenést eredményez. Különösen igaz ez a fiataloktól akár évtizedeken át hiposztrógen állapottal együtt élő daganattúlélők esetében. A beteg számára optimális döntés meghozatalát nehezíti a klinikai helyzetek gyakorlatilag végtelen volta: a daganatos betegség pontos szövettani típusa és stádiuma, a remisszió időtartama, a (feltételezett) hormonérzékenység és hormonreceptor státusz, a beteg objektív és szubjektív ösztrogénhiányos tünetei stb. Az egyénre szabott döntéshozatal jelentőségét elismerve és hangsúlyozva, az előadás igyekszik áttekinteni a rendelkezésre álló irodalmat, és daganatcsoportonként általános iránymutatást adni, ahol ez lehetséges. Foglalkozunk a hormonszenzitivitás miatt gyakori dilemmát jelentő nőgyógyászati daganatok túlélőivel, a leggyakoribb gyermek- és fiatalkori daganatokkal, hiszen ezek jelentkezése esetén a posztkemoterapiás és posztirradiációs korai ovariumelégtelenség (premature ovarian insufficiency, POI) fiatalkortól fennáll, az ösztrogénhiánynak pedig az átlagpopulációhoz képest sokkal hosszabb ideje van kifejtési káros hatását. Ugyancsak érintjük az inkább későbbi életkorban jelentkező, nem nőgyógyászati, gyakoribb daganattípusokat, melyek akár a POI kezelésének részeként, akár menopausális hormonterápiáról való döntés esetén okozhatnak dilemmát.

Új tünetegyüttes ismertetése – hypophysisadenoma és phaeochromocytoma/paraganglioma együttes előfordulása

Dénes Judit¹, Hubina Erika¹, Kovács Gábor László², Bajnok Éva¹, Görömbey Zoltán¹, Kovács László¹, Góth Miklós¹, Korbonits Márta³

¹MH Egészségügyi Központ, II. Belgyógyászati Osztály, Endokrin Szakprofil, Budapest; ²Pest Megyei Flór Ferenc Kórház, I. Belgyógyászati Osztály, Kistarcsa; ³Department of Endocrinology, arts and the London School of Medicine, Queen Mary University of London, London

Hypophysisadenomák és phaeochromocytoma/paraganglioma (phaeo/PGL) együttes előfordulása nagyon ritka. A két kórkép egyidejű kialakulásának hátterében különböző feltételezett patomechanizmusok állhatnak. Lehetséges, hogy a phaeo/PGL-t okozó gén mutációja hypophysisdaganatot is okoz, vagy a hypophysisadenomát okozó gén mutációja felelős a phaeo/PGL kifejlődéséért is. Előfordulhat az is, hogy a tünetegyüttest új gén vagy gének okozzák, de nem zárhatjuk ki annak a lehetőségét sem, hogy a két daganattípus együttes előfordulása pusztán véletlen. Ezen kívül előfordulhat releasing hormont termelő phaeochromocytoma, amely a hypophysissejtek hyperplasiáját, és – valódi hypophysis tumor megléte nélkül – acromegáliát, illetve Cushing-szindrómát okoz. A közelmúltban megjelent vizsgálatok során több esetben találták *SDHB* vagy *SDHD* mutáció meglétét hypophysisadenoma előfordulásakor, és ezekben az esetekben igazolták a heterozigócia elvesztését ezeken a génlokuszokon. Vizsgálatunk során 39 hypophysisadenoma és phaeo/PGL beteg szűrővizsgálata történt a phaeo/PGL-t okozó génekre és a hypophysisadenomát okozó génekre. Tizenegy csírasejtes mutációt (5 *SDHB*, 1 *SDHC*, 1 *SDHD*, 2 *VHL* és 2 *MEN1*) és 4, eddig ismeretlen jelentőségű variánst (2 *SDHA*, 1 *SDHB* és 1 *SDHAF2*) találtunk. Három hypophysisadenomában igazoltuk a heterozigócia elvesztését az *SDHB* lokuszon és 2 phaeochromocytoma esetében a *MEN1* lokuszon. *SDHX* eltérés esetén jellegzetes szövettani kép jellemző a hypophysisadenomákra. Az eddigi vizsgálatok alapján a phaeo/PGL-t okozó génmutációk – elsősorban az *SDHx* mutációk – szerepet játszhatnak a hypophysisadenoma kialakulásában, míg a hypophysisdaganatokat okozó gén *MEN1* mutációinak szerepe lehet a phaeo/PGL kialakulásának patomechanizmusában. Mindezek alapján megfontolandó azoknak a betegeknél és családoknak a genetikai szűrővizsgálata, akiknél hypophysisadenoma és phaeo/PGL együttesen fordul elő.

Komplex molekuláris genetikai és bioinformatikai módszerek alkalmazása a szteroid-21-hidroxiláz-defektus diagnosztikai nehézségének megoldására

Doleschall Márton^{1,2,3}, Luczay Andrea⁴,
Koncz Klára⁵, Hadzsiev Kinga⁶, Erhardt Éva⁷,
Szilágyi Ágnes³, Doleschall Zoltán⁸, Prohászka Zoltán³,
Gereben Balázs⁹, Fekete György⁴, Gláz Edit⁵,
Igaz Péter⁵, Korbonits Márta², Tóth Miklós⁵,
Rácz Károly^{1,5}, Patócs Attila^{1,10}

¹Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem, Molekuláris Medicina Kutatócsoport;

²William Harvey Research Institute, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, London, United Kingdom;

³Egyetem, III. Sz. Belgyógyászati Klinika;

⁴Semmelweis Egyetem, II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika; ⁵Semmelweis Egyetem, II. Sz. Belgyógyászati Klinika; ⁶Pécsi Tudományegyetem, Orvos Genetikai Intézet; ⁷Pécsi Tudományegyetem, Gyermekgyógyászati Klinika; ⁸Országos Onkológia Intézet, Patogenetikai Osztály; ⁹Magyar Tudományos Akadémia, Kísérletes Orvostudományi Kutató Intézet, Endokrin Neurobiológiai Osztály; ¹⁰Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem, „Lendület” Örökletes Endokrin Tumor Kutató Csoport

A veleszületett mellékvese-hiperplázia leggyakoribb formájának, a szteroid-21-hidroxiláz-defektus (21-OHD) genetikai diagnózisát nehéz megállapítani, ha a szteroid-21-hidroxiláz gén (*CYP21A2*) p.Q319X (rs7755898) mutációja áll a betegség hátterében. Munkánk során a teljes *CYP21A2* gén és a környező genomrégió komplex molekuláris genetikai és bioinformatikai vizsgálatát végeztük el. Összesen 389 magyar, genetikailag független és európai felmenőkkel rendelkező egyént vontunk be a vizsgálatba, amelyből 164 volt klinikailag egészséges egyén, 125 hormonálisan inaktív mellékvese-incidentalómában (NFAI) és 100 klasszikus 21-OHD-ban szenvedő beteg. Ezen kívül 34 mellékvesekéregtumor-mintában elemeztük a *CYP21A2* transzkripciós aktivitását. Egészséges egyénekben és NFAI betegekben a p.Q319X hordozók egy kromoszómáján a *CYP21A2* két kópiáját találtuk meg. Igazoltuk, hogy a két *CYP21A2* gén kópia közül csak az egyik tartalmazza a p.Q319X mutációt, amíg a másik kópia teljesen mentes volt a 21-OHD-t okozó mutációktól. Továbbá, a mutációmentes kópia egy egyedi g.2724C>T (rs150697472) polimorfizmust foglalt magába, és transzkripcionálisan aktív volt. A vizsgálatba bevont 100 klasszikus 21-OHD beteg közül egyetlen egy se hordozott két *CYP21A2* gén kópiát egy kromoszómán, vagy g.2724C>T polimorfizmust, bár a p.Q319X mutációt tartalmazó *CYP21A2* allélok származhatnak a megkettőződött *CYP21A2*-t tartalmazó kromoszómákból. Eredményeink egyértelműen bizonyítják, hogy p.Q319X mutációt hordozó egyénekben a g.2724C>T

polimorfizmus jelenléte markerként jelzi, ha a kromoszómán működőképes *CYP21A2* található. Tehát p.Q319X mutációt hordozó egyénekben a g.2724C>T polimorfizmus vizsgálata alkalmas a 21-OHD-ben szenvedő, kezelést igénylő, valamint a működőképes *CYP21A2* kópiával rendelkező tünetmentes, kezelést nem igénylő betegek elkülönítésére.

A pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) a kettes típusú deiodáz enzim aktiválásán keresztül szabályozza a hypothalamus-hypophysis-pajzsmirigy tengelyt

Egri Péter¹, Fekete Csaba¹, Dénes Ádám²,
Reglődi Dóra³, Hashimoto Hitoshi⁴, Fülöp D Balázs³,
Gereben Balázs¹

¹MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet, Endokrin Neurobiológiai Osztály, Budapest;

²MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet, Géntechnológiai és Fejlődés-neurobiológiai Osztály, Budapest; ³MTA-PTE PACAP „Lendület” Kutatócsoport, Pécsi Tudományegyetem Anatómiai Intézet, Pécs; ⁴Laboratory of Molecular Neuropharmacology and iPS Cell-based Research Project on Brain Neuropharmacology and Toxicology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

A hypothalamicus pajzsmirigyhormon-aktiváció kiemelt jelentőségű a hypothalamus-hypophysis-pajzsmirigy (HHP) tengely negatív visszacsatolással történő szabályozásában. A tiroxin (T4) T3-má alakulását a hypothalamusban a tanicyták által expresszált kettes típusú deiodáz (D2) katalizálja, mely enzim helyi szintű szabályozása így alapvetően befolyásolja a tengely működését. A pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) fő intracelluláris jelátviteli útvonala a cAMP, amely a *DIO2* gén transzkripciójának ismert pozitív szabályozója, azonban a PACAP szerepe nem ismert a tanicytális D2 szabályozásában. Luciferáz riporter rendszerrel kimutattuk, hogy a PACAP indukálja a *DIO2* gén promotert, és e hatás a *DIO2* cAMP válaszelemének mutagenézisével elmarad. Kimutattuk a PACAP-specifikus PAC1R receptor expresszióját egér tanicytákon, továbbá intracerebroventricularis PACAP beadás hatására a mediobasalis hypothalamus D2 aktivitásának szignifikáns emelkedését észleltük. Ez bizonyítja, hogy a PACAP szabályozza a tanicytális pajzsmirigyhormon-aktivációt. A PACAP beadás következtében a paraventricularis mag *Trh*-, valamint a hypophysis *Tshb*-expressziója lecsökkent, ami rámutat, hogy a PACAP-általi D2-indukció következtében kialakuló hypothalamicus T3-többlet képes a HHP tengely gátlására. A PACAP pajzsmirigyhormon-metabolizmusra gyakorolt hosszú távú hatását PACAP-hiányos egér modellben vizsgáltuk. A heterozigóta állatok hypothyroidak, de a csökkent fT4- és fT3-szintek elle-

nére a szérumban TSH bioaktivitásuk alacsony, ami a HHP tengely központi szabályozásának érintettségére utalt. Ennek okát vizsgálva postnatalisan, a HHP tengely fejlődése szempontjából kritikus periódusban a T3-at inaktíváló hármastípusú dehidrogén emelkedett expresszióját észleltük, amely a megváltozott visszacsatolási ponton keresztül a tengely centrális szabályozásának érintettségét okozhatja. Eredményeink bizonyítják, hogy a PACAP szabályozza a HHP tengelyt, és a folyamatban a tanicytális D2 fontos szerepet játszik.

V2 vazopresszin receptor mutáns megváltozott agonista érzékenysége új terápiás stratégiát vet fel diabetes insipidusban

Erdélyi László Sándor¹, Balla András¹, Patócs Attila², Tóth Miklós², Várnai Péter², Hunyady László¹

*Semmelweis Egyetem, ¹Élettani Intézet,
²II. Ssz. Belgyógyászati Klinika, Budapest*

A V2 vazopresszin receptor (V2R) funkcióvesztő mutációi nephrogen diabetes insipidushoz (NDI) vezetnek. Genetikai analízissel egy eddig nem karakterizált mutációt azonosítottunk egy NDI betegben. A betegnek megfelelő személyre szabott terápia kialakításához a mutáns V2R tulajdonságainak és sejtbioológiai következményeinek meghatározására volt szükség. A mutáció vizsgálatához megalkotott teszrendszer eredményei a terápiás stratégia alapját képezhetik. A mutációt a perifériás vérből izolált genomális DNS PCR-t követő szekvenálásával azonosítottuk. A valós idejű cAMP mérések kivitelezéséhez nagy érzékenységű BRET (biolumineszcencia rezonancia energiatranszfer) szondát fejlesztettünk, amellyel lehetővé vált a cAMP-szint monitorozása élő, adherens sejtekben. A receptorok sejt felszíni expresszióját áramlási citometriával vizsgáltuk. A fluoreszcensen jelölt receptorok elhelyezkedését Zeiss LSM510 konfokális mikroszkóppal tettük láthatóvá. Az agonisták hatását V1 receptorokra egér artériákon miográfiával teszteltük. A beteg tüneteinek okaként a V2R 7. transzmembrán doménjában elhelyezkedő N321K mutációt azonosítottuk. Áramlási citometriával és konfokális mikroszkópiával kimutattuk, hogy a mutáns receptor plazmamembrán kifejeződése hasonló a vad típuséhoz. A ligand indukált cAMP szintézis mérésekor az N321K-V2R emelkedett EC₅₀ érték mellett a maximális jel elérhető arginin-vazopresszin (AVP) stimulus hatására, azonban nem mérhető cAMP jel dezmozopresszin (DDAVP) adásakor. A mutáns receptor eltérő érzékenységet mutatott a különböző V2R agonisták iránt. A valin-dezmopresszin (DVAVP) hatékonyan stimulálta az N321K-V2R-t, de magas koncentrációban sem váltott ki az AVP-hez hasonló vazokonstriktort az egérartériákon. Az N321K-V2R sejt felszíni expressziója és a funkcionális vizsgálatok szerint nagy dózisú AVP megmentheti a receptor bizonyos funkcióit, ám a klinikailag hasz-

nálatos DDAVP hatástalannak bizonyult. Az NDI-t okozó mutáns receptor funkciója megmenthető a DVAVP adásával, amely agonistának nem volt észlelhető mellékhatása V1R-on a hatékony koncentrációban.

A 25OHD-vitamin-szintek prognosztikus értéke a csípőtáji törést szenvedők körében

Fata Emőke², Biró Csaba¹, Mátrai Ákos¹, Ágota Katalin², Toldy Erzsébet^{3,4}, Lőcsei Zoltán² és Salamon Antal¹

Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, ¹Baleseti Sebészet, ²Általános Belgyógyászat, ³Központi Laboratórium, Szombathely;

⁴Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar, Diagnosztikai Intézet, Pécs

A D-vitamin-hiány fontos rizikófaktora az időskori eleséseknek és töréseknek. A D-vitamin-ellátottságot a mért 25-hidroxi-D-vitamin- (25OHD-) szint tükrözi, amely függ a kőtefehérjék (DBP, albumin) koncentrációjától is. **Célunk** volt a 25OHD-szint és a csípőtáji törést szenvedők gyógyulása közötti kapcsolat vizsgálata, figyelembe véve egyéb betegségek jelenlétét (malabsorptio, malignoma, vese- és májbetegségek, osteoporosis) a DBP-, valamint az albuminszinteket. **Módszer:** 199 csípőtáji törött (67 férfi, 132 nő, életkor: 74,7 ± 11,5 év) primer műtét előtt nyert vérminőségéből 25OHD-, DBP-, albumin- és parathormon- (PTH-) meghatározás történt. A szabad (f25OHD) és a biológiailag hasznosítható (b25OHD) D-vitamin-frakciókat matematikai modellel számítottuk. Kontrollként 102 aktív életvitelű, idős személy szolgált. A betegek fél éves túlélését elemeztük. A Cox-regressziót nem, életkor és a társuló betegségekre kontrollálva végeztük. **Eredmények:** A D-vitamin-hiány (25OHD <50 nmol/l) és a hyperparathyreosis (>65 pg/ml) sokkal gyakoribb volt a törést elszenvedettekben a kontrollhoz képest (72% vs. 38% és 33% vs. 12%). Azoknak a betegeknek, akiknek posztoperatív eredményei kedvezőbben alakultak, szignifikánsan (p < 0,001) magasabb volt a 25OHD medián értéke, mint a rossz állapotú betegeké (45 vs. 15 nmol/l). A fél éves utánkövetés során 31 beteg halt meg (16%). A Cox-regresszió során a túlélés szignifikánsan (p < 0,05) jobb volt a >23 nmol/l t-25OHD-szintek, a >4,5 pmol/l f-25OHD- és a >39 g/l albuminszintek esetében. A többi biomarker vizsgálatkor szignifikáns összefüggés nem igazolódott. **Konklúzió:** A magasabb 25OHD-szintek és a jobb posztoperatív állapot megerősítik a D-vitamin-szubsztitúció fontosságát a prevencióban, valamint a műtét utáni gyógyulásban és túlélésben is.

A PAI-1 és a hyaluronanszintézis vizsgálata orbita fibroblastokban

Galgóczi Erika¹, Jeney Florence¹, Gazdag Annamária¹, Erdei Annamária¹, Katkó Mónika¹, M. Nagy Domonkos¹, Ujhelyi Bernadett², Steiber Zita², Győry Ferenc³, Berta Eszter¹, Nagy V. Endre¹

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar; Belgyógyászati Intézet, Endokrinológia Tanszék;

²Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar; Szemészeti Klinika; ³Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar; Sebészeti Intézet

Az endokrin orbitopathia (EOP) lefolyása során jelentős szerepe van az orbita fibroblastok fokozott proliferációjának és extracelluláris mátrix (ECM), főként hyaluronan (HA) termelésének. Az ECM átrendeződését az ott zajló proteolízis fő szabályozó faktora, a plazminogénaktivátor-inhibitor 1 (PAI-1) is befolyásolja, melynek szerepe EOP-ban nem ismert. Műtéti mintákból nyert kontroll orbita, EOP orbita és bőr fibroblastok sejtdenzitásfüggő PAI-1- és HA-szintézisét vizsgáltuk *in vitro* 1950 sejt/cm² és 62 400 sejt/cm² közötti denzitásokon. Ugyancsak tanulmányoztuk a PAI-1 fő regulátora, a transzformáló növekedési faktor- β (TGF- β) hatását. A sejtdenzitás csökkenésével modellezett növekvő proliferációs rátával párhuzamosan emelkedett az egységnyi sejt által termelt PAI-1 mennyisége és mRNS expressziója minden vizsgált sejtvonal esetében. Az egy sejtre eső HA-szintézis viszont állandó maradt minden vizsgált sejtdenzitáson. A TGF- β minden sejtvonal esetében fokozta a PAI-1-expressziót. Ez a hatás az orbita fibroblastok esetében sejtdenzitásfüggő volt: magas denzitások mellett 5-szörös indukciót mértünk. A TGF- β -indukált nagyobb mértékű PAI-1-termelés emelkedett HA-szintézissel is járt. Ennek hátterében igazoltuk a HA-szintézis egyik enzimének, a HA-szintáz-1 expressziójának fokozódását. A kontroll és az EOP orbita fibroblastok viselkedése nem különbözött. Megállapítottuk, hogy az alacsony sejtdenzitás a PAI-1-termelés pozitív regulátora orbita fibroblastokban. A TGF- β a PAI-1-expressziót és a HA-termelést fokozza. Feltételezzük, hogy az orbitában a növekvő HA-termelés csökkenti a sejtdenzitást, feloldja a kontakt gátlást, ami a PAI-1-termelés és a proliferáció fokozódásához vezethet, ily módon kedvezőtlenül befolyásolja az EOP lefolyását.

A jódeállatottság vizsgálata a szérum-thyreoglobulinszint alapján a terhesség 16. hetében.

Katkó Mónika¹, Gázsó Andrea Anett¹, Hircsu Ildikó¹, Bodor Miklós¹, M. Nagy Domonkos¹, Aranyosi János², Török Olga³, Nagy V. Endre¹

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar;

¹Belgyógyászati Intézet, Endokrinológia Tanszék,

³Szülészeti Klinika, ²Kenézy Gyula Kórház és Rendelőintézet, Debrecen

A thyreoglobulin (Tg) a pajzsmirigyhormonok szintézisében játszik szerepet, és szérumszintje összefüggést mutat a jódeállatottsággal. Iskoláskorú gyerekek körében a 13 μ g/l medián szérum-Tg-szint fölötti érték jódehiányt jelez, de ennek a határértéknek az alkalmazhatósága felnőtt populációra és terhes nőkre nem tisztázott. Hazai, enyhén jódehiányos területen élő terhes populáció (n = 189, 16. terhességi hét) jódeállatosságának felmérését végeztük, és vizsgáltuk, hogy a szérum-Tg-szint mérése alkalmas-e a jódeállatosság megítélésére. A jódebeviteli és dohányzási szokásokról kérdőíves felméréssel tájékozódunk, emellett meghatároztuk a vizelet jódkoncentrációját, a szérum szabad tiroxin, trijótironin-, TSH-, Tg- és anti-Tg autoantitest szinteket. A vizelet jódkoncentrációjának medián értéke (162 μ g/l) megfelelő jódebevittelt jelzett, viszont a medián szérum-Tg-szint magasabb volt, mint 13 μ g/l. Ismert, hogy a vizelet jódkoncentrációja csak néhány napos időszak jódebevételéről nyújt információt, viszont a Tg az elmúlt hetek, hónapok jódeállatosságáról. A terhes nőket a jódepótlás elkezdésétől eltelt idő alapján csoportokra osztva, a medián Tg-szint a már praeconceptionalisan jódepótlást alkalmazók csoportjában 14,5 μ g/l volt, míg a terhesség felismerésekor jódepótlást kezdőkben 9,1 μ g/l volt. A jódeürítést már a rövid távú jódeartalmú készítmény szedése is szignifikánsan növelte. A dohányzás hatását is vizsgáltuk, mivel ismert a tiocianát jódeanyagcserére gyakorolt kedvezőtlen hatása. Igazoltuk, hogy a dohányzás a szérum-Tg-szint jelentős meghatározó tényezője, míg a jódeürítést nem befolyásolta. A második trimeszterben meghatározott szérum-Tg-szint fontos információt szolgáltat az első trimeszter anyai jódeállatosságáról. Az optimális jódeállatosság határértékének megállapítását a terhesség első felében nehezíti a terhes nőkre jellemző életmódváltás (jódeartalmú terhesvitaminok szedésének elkezdése, dohányzás abbahagyása), ami eltérően hat az egymással összevethető jódeállatossági markerekre.

Enyhe, ismétlődő fejsérülések hatása a növekedési hormon és gonadtengelyre labdarúgók között

Kovács Gábor László¹, Turbucz Piroska¹, Rimanóczy Éva², Pánics Gergely³, Bánáti Katalin¹, Góth Miklós⁴

¹Pest Megyei Flór Ferenc Kórház, I. Belgyógyászati Osztály, Kistarcsa; ²Heim Pál Gyermekkorház, Központi Laboratórium, Budapest; ³Uzsoki utcai Kórház, Ortopéd Traumatológiai Osztály, Budapest; ⁴Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, II. Belgyógyászati Osztály, Budapest

Célkitűzés: Okoz-e a hosszú távú sportolás alatt elszenvedett ismétlődő enyhe koponyasérülés, fejelés növekedési és férfi hormon-hiányt labdarúgók között? **Betegek és Módszerek:** 28 korábban professzionálisan sportoló férfi labdarúgót vizsgáltunk. Átlagos életkor 48,7 év (36–70); átlagos labdarúgó pályafutás 27,4 év. Minden személynél inzulinszerű növekedési faktor I (IGF-I-), luteinizáló hormon (LH-), összes tesztoszteron- (TT-) meghatározást végeztünk, valamint növekedési hormon-hiányállapotra adaptált életminőség kérdőívet QoL-AGHDA (Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults) töltöttünk ki. **Eredmények:** A vizsgált hormonszintek mind a normális tartományban voltak: átlagos IGF-I-érték: 376,87 ng/ml (214,30–503,26 ng/ml SE \pm 81,42), átlagos IGF-I standard deviation score (SDS-) érték: 2,19 (0,74–3,02), átlagos LH-szint 4,12 IU/l (1,68–6,84 IU/l SE \pm 1,25), átlagos TT-szint 17,44 (2,22–34,99 nmol/l SE \pm 7,03) volt. A QoL-AGHDA átlagos értéke: 2,4 pont (normális <6). Nem volt szignifikáns különbség a súlyos fejsérülést szenvedett, illetve nem szenvedett játékosok között a következő értékekben: IGF-I (385,99 ng/ml \pm 85,9 vs. 368,41 ng/ml \pm 81,21), LH (3,36 \pm 1,08 vs. 4,42 \pm 1,19), TT (16,64 nmol/l \pm 7,94 vs. 17,92 nmol/l \pm 6,59), illetve a QoL-AGHDA-értékben (3,22 vs. 2,05). Egyetlen játékosnál volt emelkedett QoL-AGHDA- és alacsony TT-, LH-szint, de az ő IGF-I SDS-értékét 2,0-nek mértük, ami GH-hiány ellen szól. **Következtetés:** Nem találtunk a normális populációtól eltérő tendenciákat sem az IGF-I SDS-értékekben, sem az LH-, TT-szintekben, sem a QoL-AGHDA-pontokban. Habár a GH-hiányt dinamikus tesztekkel megbízhatóbban lehet vizsgálni, de eredményeink alapján a hosszú távú labdarúgás alatt elszenvedett enyhe fejsérülések (fejelés, összefejelés) nem okoznak károsodást a legsérülékenyebb hypophysis-funkciókban.

A D-vitamin-ellátottság változása dialízistípustól függően natív D-vitamin pótlása után

Kovács László^{1,2}, Szakács Gyuláné², Kulcsár Imre^{1,2}, Toldy Erzsébet^{1,3}

¹Markusovszky Egyetemi Oktató Kórház, Szombathely; ²B. Braun Avitum 6. számú Dialízis Központ, Szombathely; ³Pécsi Tudomány Egyetem Egészségtudományi Kar, Diagnosztikai Intézet, Pécs

Háttér: Krónikus vesebetegekben a D-vitamin-hiány magas prevalenciájú. A peritonealisan (PD) kezelték körében nagyobb arányú, mint a hemodializáltaknál (HD). A pótlás indításának szintje és a napi dózis még vitatott, és nem tesz különbséget a két modalitásban. **Cél:** Meghatározni és követni HD és PD betegek totál 25OHD-vitamin- (t-OH25D-) szintjét D3-vitamin adása előtt, majd 1000 NE/nap és 3000 NE/nap pótlása után. Összefüggést keresni a t-25OHD-szintek és az albumin- (Alb-), a parathormon- (PTHi-) szintek között. **Módszer:** 37 PD-s és 38 HD-s beteget választottunk be 2011-ben. Szignifikáns különbség a dialízisben eltöltött években volt: 1,7 vs. 4,7. 2014-ben 31 PD és 35 HD beteget tudtunk követni 6 \pm 3,5 hónapig tartó 1000 NE/nap D3-pótlás után. Majd 3000 NE/nap adagot kaptak 3 hónapig. Közülük csak 12 PD és 14 HD kezeltet tudtunk követni. **Eredményeink:** Induláskor PD-ben a t-25OHD-szint szignifikánsan alacsonyabb volt (12 \pm 5,7 vs. 31,6 \pm 20,7 nmol/l). Ez a különbség napi 1000 NE pótlása után is szignifikánsan fennállt (42 \pm 15,1 vs. 62 \pm 41 nmol/l). 3000 NE adása után a szignifikáns különbség eltűnt, de HD-ben még mindig magasabb maradt (63,5 \pm 25,6 vs. 75,9 \pm 42,4 nmol/l). 1000 NE után PD-ben a betegek 82%-a és HD-ben 33%-a maradt vitaminhiányos. 3000 NE után ez tovább csökkent: 31% vs. 7%. Ennek megfelelően a PTHi az első két alkalommal magasabb volt PD-ben, míg 2015-re a különbség nem szignifikánsan ugyan, de megfordult. Az Alb mindig alacsonyabb volt PD-ben, ez csak az első két esetben volt szignifikáns (39,8 \pm 2,96 vs. 40,8 \pm 2,2 g/l; 37,3 \pm 2,7 vs. 40,9 \pm 6,8 g/l), míg az utolsó mérésnél már nem (36,6 \pm 4 vs. 38 \pm 3,2 g/l). **Következtetés:** Eredményeink megerősítik, hogy a dializáltak súlyos D-vitamin-hiánya PD-ben kifejezettebb. Napi 3000 NE D-vitamin-pótlás sem biztosít minden betegnél elégséges D-vitamin-ellátottságot, amely mellett a mortalitás csökkenhet.

A 9-cisz-retinsav- és mitotánkezelés hatásának vizsgálata mellékvesekéreg-carcinoma xenograft modellen

Nagy Zoltán¹, Baghy Kornélia², Hunyadi-Gulyás Éva³, Nyíró Gábor⁴, Butz Henriett⁴, Decmann Ábel¹, Kovalszky Ilona², Medzihradszky F. Katalin³, Rácz Károly^{1, 4}, Patócs Attila^{4, 5}, Igaz Péter¹

¹Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest; ²Semmelweis Egyetem I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest; ³Biológiai Kutatóközpont, Szeged; ⁴Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest; ⁵Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem Lendület Örökletes Endokrin Daganatok Kutatócsoport, Budapest

Bevezetés: A mellékvesekéreg-rák gyógyszeres kezelési lehetőségei rendkívül korlátozottak, ezért új kezelési lehetőségekre nagy szükség van. Korábbi *in vitro* tanulmányunkban a 9-cisz-retinsav (9-cisRA) gátló hatását figyeltük meg NCI-H295R mellékvesekéreg-rák sejtvonalon, valamint *in vivo* tumorelles hatást fejtett ki egy kis elemszámú xenograft kísérletünkben. **Célkitűzés:** A 9-cisRA, mitotán, illetve a két szer kombinációjának tumorelles hatásának vizsgálata mellékvesekéreg-rák nagy elemszámú xenograft modelljén. **Módszerek:** 43 hím SCID egeret H295R mellékvesekéreg-rák sejtvonallal subcutan oltottunk, melyeket négy csoportra osztva (1. kontroll, 2. mitotán, 3. 9-cisRA, 4. 9-cisRA + mitotán) kezeltünk 28 napon keresztül. A tumorok méretét követtük, a kezelés végén szövettani (HE), immunhisztokémiai (Ki-67) vizsgálatot, szöveti teljes génexpressziós elemzést végeztünk (4x44K Agilent Whole Genome Microarray), melynek eredményeit kvantitatív valós idejű polimeráz láncreakciós módszerrel (qRT-PCR) (TaqMan) igazoltuk. Az egerek véréből keringő mikroRNS-eket azonosítottunk qRT-PCR segítségével. A csoportok közötti fehérjeki-fejeződés különbségeket proteomikai elemzéssel, annak eredményét pedig Western-blot vizsgálattal bizonyítottuk. **Eredmények:** A mitotán, valamint a mitotán és 9-cisRA kombinációja eredményezett szignifikáns tumorméret-csökkenést. A Ki-67 index szignifikánsan csökkent a 9-cisRA-t és a kombinált kezelést kapó csoportban is. Génexpressziós vizsgálatunkkal kevés eltérést találtunk, melyek közül a PDE4A és APOA4 változását találtuk szignifikánsnak. A keringő mikroRNS-ek közül a *hsa-miR-483-5p* szintje szignifikánsan csökkent a kombinált kezelést kapó csoportban. Fehérjék szintjén a SET fehérjéről bizonyítottuk, hogy szintje szignifikánsan alacsonyabb a 9-cisRA-t és mitotánt együttesen kapó csoportban. **Következtetés:** A 9-cisz retinsav egy lehetséges kiegészítő szer lehet mitotánnal kombinálva mellékvesekéreg-rákos bete-

gek kezelésében. A keringő *hsa-miR-483-5p* a jövőben akár alkalmazható lehet a kezelés monitorozására, valamint a SET protein szintjén talált különbségek felvetik jelentőségét a mellékvesekéreg-rák biológiájában.

Károsodott növekedési hormon (GH) válasz ischaemiás stroke után

Nemes Orsolya¹, Tarjányi Zita¹, Szapáry László², Ruzsa Beáta¹, Bódis Beáta¹, Bajnok László¹, Mezősi Emese¹

¹Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs;

²Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Neurológiai Klinika, Pécs

Bevezetés: Irodalmi adatok alapján ischaemiás stroke-ot követően gyakori a károsodott GH-elválasztás. Tanulmányunk célja volt a rendelkezésre álló, különböző GH-elválasztást stimuláló tesztek összehasonlítása stroke után. **Betegek és módszerek:** 17 beteget vizsgáltunk (12 férfi, átlagéletkor: 60,5 év, átlag-BMI: 27,7 kg/m²) átlagosan 19,6 hónappal a stroke után. Szűrővizsgálatként glucagon és kis dózisú (0,15 µg/kg) GHRH-arginin (sdGHRH-A) stimulációs tesztekét végeztünk egymást követő napokon. Ha egyik, vagy mindkettő teszt eredménye kórosnak bizonyult, akkor nagy dózisú (1 µg/kg) GHRH-arginin (ldGHRH-A) stimuláció, mint standard megerősítő teszt is történt. **Eredmények:** A glucagon és sdGHRH-A tesztekben elért maximális GH-értékek erősen korreláltak egymással ($r = 0,943$; $p < 0,001$), de nem mutattak összefüggést a ldGHRH-A tesztek eredményeivel. Az IGF1-szintek sem korreláltak a különböző stimulációs tesztekben mért csúcs-GH-értékekkel. Összehasonlítva a három vizsgált stimulációs teszt diagnosztikai értékelhetőségét, jelentős eltéréseket tapasztaltunk minden irányban, részben az alkalmazandó eltérő elvágási értékek miatt. **Következtetés:** Stroke után gyakori a kóros GH-elválasztás. Ha ez az indikáció szerepelne a GH-elégtelenség szűrésében, egy nagyobb vizsgálatra lenne szükség, hogy felmérje, mely stimulációs teszt a megfelelő, mivel ebben a betegcsoportban egy GH-stimulációs teszt használata valószínűleg nem elegendő.

Phaeochromocytoma/paraganglioma szindrómák: molekuláris genetikai vizsgálatok a klinikai gyakorlatban

Patócs Attila^{1,2,3}, Likó István¹, Lendvai Nikolett^{1,4}, Sarkadi Balázs⁴, Butz Henriett^{3,5}, Szücs Nikolette⁴, Nagy Kinga^{2,4}, Nyirő Gábor⁵, Baghy Kornélia^{2,6}, Sági Zoltán⁶, Igaz Péter⁴, Tóth Miklós⁴, Rácz Károly^{2,4,5}

¹Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem, „Lendület” Örökletes Endokrin Daganatok Kutatócsoport; ²Bionika Innovációs Központ, Budapest; ³Semmelweis Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézet, Budapest; ⁴Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinika; ⁵Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest; ⁶Semmelweis Egyetem I Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

A monogénesen öröklődő, endokrin érintettséggel járó tumorszindrómákban a genetikai vizsgálatoknak nemcsak diagnosztikai, de terápiás következményei is vannak. Jelenleg a molekuláris genetikai vizsgálatok forradalmát éljük, az egy gén szemléletet felváltja a teljes genomban, génpanelekben történő gondolkodás és ezek vizsgálata. Az endokrin kórképek közül a phaeochromocytoma/paraganglioma szindróma az a kórkép, amelynek bemutatásával a szerzők igyekeznek közelebb hozni a kurrens molekuláris genetikai technikákat, az ún. célzott szekvenálási módszereket és a klinikai exom szekvenálást a napi gyakorlathoz. A phaeochromocytoma/paraganglioma szindróma azért is nagyon hálás genetikai szempontból, mert a kórkép összetett, mind ez ideig 15 gén vizsgálata indokolt, és bár a genetikai háttér heterogén, a fenotípus viszonylag stabil. Ugyanakkor, adott génhibák esetében jellegzetes klinikai manifesztációk jelennek meg, amelyek ismerete a napi klinikai gyakorlatot is befolyásolja. Az előadás azonban nemcsak a genetikai vizsgáló módszereket, de a klinikai és biokémia diagnosztikában alkalmazott eljárásokat és az ezekkel kapott eredmények értékelését is bemutatja.

Keringő exoszomális mikroRNS-ek vizsgálata mellékvesekéreg-daganatos betegekben

Perge Pál¹, Butz Henriett², Raffaele Pezzani³, Nagy Zoltán¹, Krisztina Pálóczi⁴, Nyirő Gábor², Decmann Ábel¹, Buzás I. Edit⁴, Tóth Miklós¹, Marco Boscaro³, Patócs Attila^{2,5}, Igaz Péter¹

¹Semmelweis Egyetem, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest; ²Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest; ³Endocrinology Unit, Department of Medicine, University of Padua, Padova; ⁴Semmelweis Egyetem Genetikai, Sejt és Immunbiológiai Intézet, Budapest; ⁵Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem Lendület Örökletes Endokrin Daganatok Kutatócsoport, Budapest

Bevezetés: A mellékvesekéreg-daganatok preoperatív diagnosztikájában a daganatok dignitásának megállapítására jelenleg nincs megbízható szérummerker. Korábbi vizsgálatunkban, a teljes plazmából izolált keringő mikroRNS-ek a mellékvesekéreg-carcinoma reményteli markereinek bizonyultak. Újabb vizsgálatok szerint a kis membránhólyagokban, exoszómákban szekretálódó mikroRNS-ek a teljes plazmából izolált mikroRNS-eknél érzékenyebbek és fajlagosabbak lehetnek. **Célkitűzés:** Mellékvesedaganatban szenvedő betegek vérmintáiban az exoszómák mikroRNS-mintázatának vizsgálata a diagnosztikában alkalmazható markerek azonosítása céljából. **Módszerek:** 200 µl humán plazmából a Total Exosome Isolation (Life Technologies) protokoll alapján először exoszóma, majd a teljes RNS izolálás történt. Ezt követően 6-6 mellékvesekéreg-adenomában és szövettanilag igazolt carcinomában szenvedő beteg preoperatív plazmáiból mikroRNS-profil-vizsgálat történt Taqman Human Microarray A-kártyákkal. A szignifikánsan változó mikroRNS-eket célzott RT-qPCR-rel validáltuk. A kittel történt exoszómaizolálás megbízhatóságát ultracentrifugálási módszerrel is vizsgáltuk. **Eredmények:** A *hsa-mir-101* és a *hsa-mir-483-5p* szignifikáns mértékben felülexpresszáldott a rosszindulatú betegségben szenvedők plazmájában a jóindulatú adenomákhoz képest. A *hsa-mir-487b* expressziója viszont a carcinomákban szignifikánsan csökkent volt. Referenciagénként a Taqman-kártya alapján a *hsa-mir-342-3p* és a *hsa-mir-20a* mértani közép értékét használtuk. **Következtetések:** Minimálisan invazív biomarkerként az exoszomális *hsa-mir-101*, a *hsa-mir-483-5p* és a *hsa-mir-487b* alkalmas lehet a mellékvesekéreg rosszindulatú daganatainak preoperatív diagnosztikájában. Az esetszám további növelése szükséges a klinikai alkalmazhatóság pontos megítélésére.

A MEAT megalakulásáról és kezdeti tevékenységéről – irattári dokumentumok alapján

Péter Ferenc

Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak, Budai Gyermekkórház telephely, Budapest

A Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság (MEAT) létrejötte után tartott első kongresszuson (Pécs, 1967) a főtítkári beszámoló első szavai: „Az Endokrinológiai Sectio jogutódja, az 1966. december 5-én alakult Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság...” Volt tehát elődszervezet, és pontosan ismert a születési dátum. Az Endokrinológiai Sectio az Egészségügyi Szakszervezet Belgyógyász Szakcsoportja keretében 1962-től működött (elnök: Julesz Miklós), vezetősége endokrinológiával foglalkozó belgyógyászokból és Flerkó Béla anatómia professzorból állt. 1966-ig (a MOTESZ létrehozásáig) két endokrinológiai kongresszust (Szeged, Debrecen) és négy pajzsmirigy symposiumot (Kékestető) rendeztek. Ezért a MEAT első pécsi kongresszusa a III., az 1968-as kékestetői Pajzsmirigy Symposium az V. sorszámmal kapta. A Sectio vezetősége 1966 őszén – néhány egyéb, endokrinológiával foglalkozó szakemberrel együtt – elhatározta a társaság létrehozását (1966. nov. 14.). Meghívót küldtek az endokrinológia iránt érdeklődőknek, és a budapesti II. Belklinika tantermében december 5-én megalakult a MEAT. Ott – diabetológus kezdeményezésre – elhangzott, hogy a név Magyar Endokrinológiai Társaság legyen, mint a Sectioé volt. A jelenlévők megszavazták, de a MOTESZ nem járult hozzá a névváltoztatáshoz. Három hónappal később (1967. márc.) a Társaságon belül megalakult a Diabetes Sectio, majd önálló Magyar Diabetes Társaság szerveződött (1970. szept.). Megvan a dokumentuma annak, hogy az egészségügyi miniszter a MEAT alapszabályát tudomásul vette (1967. jún.). Az induláskor 166 fős létszám a pécsi kongresszusig 191-re, a szegedire (1971) pedig már 210 fölé emelkedett. A vezetőség mandátuma először két évre szólt, 1969 óta MOTESZ döntés alapján négyévente van választás. – A fenti adatokat bizonyító dokumentumok, valamint az első vezetőségek névsorai vetítésre kerülnek.

PACAP vizsgálata diabetesben és szövődménybetegségeknél

Rémán Gyöngyvér^{1,2}, Tamás Andrea¹, Kovács Anna¹, Kiss Péter¹, Németh József³, Bánki Eszter¹, Helyes Zsuzsanna⁴, Nagy Zsuzsanna⁵, Gábrriel Róbert⁶, Ábel József¹, Antal Veronika¹, Reglődi Dóra¹

¹Pécsi Tudományegyetem Anatómia Intézet, Magyar Tudományos Akadémia – Pécsi Tudományegyetem Lendület PACAP Kutatócsoport, Pécs; ²Dombóvár Kórház, Belgyógyászati Osztály, Dombóvár; ³Debreceni Egyetem Farmakológiai Intézet, Debrecen, ⁴Pécsi Tudományegyetem Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, Pécs; ⁵Pécsi Tudományegyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum, Pécs; ⁶Pécsi Tudományegyetem TTK Kísérletes Állattani és Neurobiológiai Tanszék, Pécs

A PACAP (hypophysis adenilát-cikláz-aktiváló polipeptid, pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide) a VIP-secretin-glucagon peptidcsaládba tartozik. Hypothalamicus hatásai mellett számos egyéb endokrin és más élettani hatásokkal is rendelkezik. Többek között erős sejtvédő peptid, antiapoptotikus, antiinflammatorikus és antioxidáns hatásai révén. Sejtvédő funkcióját leírták pancreas béta-sejtekben is, és ismert az inzulinszekrécióra kifejtett stimuláló hatása is. Kutatócsoportunk évek óta vizsgálja a PACAP sejtvédő hatásait diabetes szövődménybetegségeiben, állatkísérletes modellekben. A szérumban a DPPIV bontja inaktív peptidekre. Jelen tanulmányban összefoglaljuk eddigi eredményeinket, valamint beszámolunk beteganyagban végzett PACAP szérummérések és patkányon végzett DPPIV-inhibitor-kezelés kezdeti eredményeiről. Állatkísérletes streptozotocinindukált diabetes modellben kimutattuk, hogy a PACAP védőhatással rendelkezik diabeteses nephropathiában, retinopathiában és neuropathiában egyaránt. Nephropathiában jelentősen csökkentette a glomerulopathia és tubulopathia mértékét, a gyulladásos citokinek felszabadulását és számos apoptotikus protein expresszióját. Retinopathiában csökkentette a gliosis és az apoptózis mértékét, valamint a fotoreceptorok, bipolaris, amakrin és ganglionsejtek károsodását. Neuropathiában pedig funkcionális javulást figyeltünk meg. Beteganyagban korábban igazoltuk RIA-mérésekkel, hogy a PACAP szérumszintek jelentős változást mutatnak számos körképben. Annak vizsgálatára, vajon az endogén PACAP szérumszintjére hatással van-e DPPIV-inhibitor-kezelés, patkánykísérletet végeztünk. Előzetes eredményeink azt mutatják, hogy a PACAP-szintek szignifikánsan emelkednek gliptinkezelés hatására. Humán vizsgálatainkban 67 kezelt diabeteses betegben határoztuk meg a PACAP-szintet. Első tájékoztató méréseink alapján diabeteses betegekben nem figyeltünk meg jelentős

eltérést a PACAP-szintek között, az incretin tengelyen ható gyógyszert használók átlaga magasabb volt, de a végleges következtetéshez növelni szükséges a mintaszámot. További humán és állatkísérletes munkáink folyamatban vannak a PACAP diabetesben betöltött szerepének pontosabb megismerése céljából.

Kortizolrezisztencia: glukokortikoidreceptor génmutáció egy infertilitás miatt vizsgált nőbetegben.

Sármán Beatrix¹, Molnár Ágnes^{1,2}, Nyíró Gábor^{1,2}, Patócs Attila^{2,3,4}, Tóth Miklós¹

¹Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest; ²Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem „Lendület” Örökletes Endokrin Daganatok Kutatócsoport, Budapest; ³Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest; ⁴Semmelweis Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézet, Budapest

Esetleírás: Részletes nőgyógyászati vizsgálat során eltérést nem mutató 32 éves nőbeteg infertilitás miatt került klinikánk gondozásába. A normális testalkatú, testsúlyú beteg fizikális vizsgálata során endokrin betegségre utaló tünetet nem találtunk. Menstruációs ciklusa rendszeres volt, 28–30 naponta jelentkezett. Részletes endokrin kivizsgálása során hyperprolactinaemiát, konzekvensen emelkedett szérumszintet (32,4 µg/dl) és vizeletkortizol- (513 nmol/nap) szintet és magasabb ACTH- (65 pg/ml) koncentrációt észleltünk. A szérumszint kortizol dexamethasonnal nem volt szupprimálható. A prolaktinszint ismételt kontrollja macroprolactin jelenlétét igazolta. Sella-MR-vizsgálat 2 alkalommal negatív eredményt adott. A hormonvizsgálatok alapján kortizolrezisztenciát véleményeztünk. **Diagnózis:** A glukokortikoidreceptor kódoló gén szekvenálása a korábban, betegségkórokozó mutációként nyilvántartott R714Q mutációt igazolta heterozigóta formában. Az irodalmat áttekintve az R714Q mutációt korábban egy 2 éves, klinikailag súlyos tüneteket (hypoglykaemia, hypokalemia, hypertonia) mutató gyermekben mutatták ki. Az elvégzett funkcionális vizsgálatok igazolták, hogy a mutáció csökkent glukokortikoidérzékenységre vezet. **Megbeszélés:** Esetünk alátámasztja azokat a megfigyeléseket, amelyek arra hívják fel a figyelmet, hogy a csökkent glukokortikoidérzékenység klinikai megjelenése rendkívül széles spektrumú lehet: enyhe tüneteket mutató esetektől a rendkívül súlyos állapottal járó kórképekig terjedhet.

Endokrin diszruptor vegyületek hatása az *in vitro* AVP hormon regulációra

Sepp Krisztián¹, Molnár Zsolt², Alapi Tünde³, Radács Marianna², Gálfi Márta², Valkusz Zsuzsanna¹

¹Szegedi Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Szeged; ²Szegedi Tudományegyetem, Juhász Gyula Pedagógusképző Kar, Alkalmazott Természettudományi Intézet, Környezetbiológia és Környezeti Nevelés Tanszék, Szeged;

³Szegedi Tudományegyetem, Természettudományi és Informatikai Kar, Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék, Szeged

Bevezetés: az endokrin diszruptor vegyületek (EDC) olyan exogén anyagok vagy elegyek, amelyek beavatkoznak az endokrin rendszer funkcióiba, az emberi egészségre és az élővilágra kedvezőtlen hatásokat válthatnak ki. Több mint 800 anyagot neveztek meg lehetséges EDC vegyületeként. Ezek olyan kemikáliák, amelyek a hormonok szintézisét, szekrécióját, transzportját, kötődését, hatását vagy eliminációját befolyásolják, és így adverbz fejlődési, viselkedési, reprodukciós, neurológiai és immunhatással járhatnak. Az urea herbicideket a természetben perzisztencia, biotranszformáció iránti rezisztencia, kisfokú-mérsékelt vízdoldékonyság, alacsony termőföld-abszorpció jellemzi. **Célkitűzés:** az EDC tulajdonságú uron herbicidek [fenuron (PU), monuron (MU), diuron (DU)] hatásának vizsgálata a monoaminaktivált AVP-eltávolításra neurohypophysis sejteken. **Anyag és módszer:** *In vitro* modellrendszerünkben a primer monolayer sejt kultúrák Wistar patkányok (♂) neurohypophysiséből (NH) kényszerítettek. A modell enzimátikus (tripszin, kollagenáz, DNA-áz I; II) és mechanikus disszociálást követően került standardizálásra (aszpecifikus, funkcionális: 30 mMol K⁺; AVP-tartalomra és sejtvitalitásra). A kísérletek során a kezelt sejt kultúrák szerepeltek kontrollként, a további sejt kultúrák kezelési protokollja: **I.:** 1 órás kezelés 0,1 µg/ml: MU, DU, PU; **II.:** 10⁻⁶ M monoaminok (noradrenalin, dopamin, hisztamin) hatása önállóan; **III.:** monoaminok és EDC-k kombinációja. AVP release meghatározás a felülszó médiumból RIA módszerrel fehérjetartalomra vonatkoztatva 7 esetben. **Eredmények:** Az uron herbicideknek önállóan nem volt hatása az NH sejt kultúrák AVP-kibocsátására. A monoaminaktivált AVP-termelést erősen befolyásolta az EDC-hatás, főleg a dopamin és a hisztamin esetében. **Következtetés:** A herbicid típusú endokrin diszruptorok a monoaminaktivált AVP-release megváltoztatásával a homeosztatikus regulációt zavarják, és ezáltal különféle szisztémás betegségek kialakulásához vezethetnek.

Támogatók: TÁMOP-4.2.2.D-15/1/KONV-2015-0010, TÁMOP-4.2.4.A/2-11-1-2012-0001.

Gyermekekori pajzsmirigygöbök klinikai és patológiai megjelenésének összevetése felnőttéknél szerzett tapasztalatokkal

Solymosi Tamás¹, Lukács Tóth Gyula², Budai László³, Gál István⁴

*Bugát Pál Kórház, ¹Pajzsmirigy Szakrendelés,
²Patológiai Osztály, ³Sebészeti Osztály, Gyöngyös;
⁴Róbert Károly Kórház, Budapest*

3010 20 évnél fiatalabb és 3010 20 évesnél idősebb, pajzsmirigyrendelésre küldött páciens klinikai és patológiai adatait vetettük össze. A göbös betegek aránya (22,8 vs. 39,3%) a sebészi beavatkozásra kerülők aránya (33,2% vs. 15,2%), a malignus göbök aránya (4,3% vs. 2,1%) szignifikáns különbséget mutatott a két csoportban (fiatalabbak vs. idősebbek). A fiatalabbak között 9 papillaris és 1 medullaris rák, míg az idősebbek között 15 papillaris, 2 follicularis és 1-1 insularis, anaplasticus és medullaris rák fordult elő. Szignifikánsan magasabb volt a fiatalabbak között a follicularis adenoma : hiperplázis göb arány (3 : 1 vs. 1 : 1,67), a papillaris rákon belül a follicularis variáns (77,8% vs. 26,7%), a T4-tumorkok (77,8% vs 33,3%) és a nyirokcsomó-metastasisok előfordulása (88,9% vs 66,7%). Centrális és spongiform típusú cisztákban nem fordult elő rosszindulatúság. A normális jódellátottságú vidékekhez hasonlóan nagyobb arányban malignusak gyermekkorban a göbök, s gyakoribb az agresszívabb klinikai megjelntés. Figyelembe véve az adenomák szignifikánsan gyakoribb előfordulását és a follicularis rák hiányát, megfontolandónak tartjuk gyermekkorban a follicularis tumor citológiai diagnózis esetén a konzervatív megközelítést.

Mitokondriális ciklikus AMP és aldosterontermelés

Spät András

Semmelweis Egyetem Élettani Intézet, Budapest

A glomerulóza sejt fiziológiás ingerei közül a K⁺ és az angiotenzin II (AII) Ca²⁺ jelképzésen, az ACTH pedig ciklikus AMP másodlagos hírvívön keresztül serkenti az aldosteronelválasztást. A két hírvívő rendszer számos kölcsönhatásának újonnan megismert példája a szolúbilis adenilil-cikláz (sAC) aktiválódása Ca²⁺ hatására. Az sAC a mitokondriumban is expresszálódik, és hatására cAMP (mt-cAMP) termelődik (Acin-Perez és mtsai, 2009). Agonistával kiváltott mitokondriális Ca²⁺-jel hatására HeLa-sejtek és cardiomyocyták mitokondriumban cAMP képződik, amit az ATP-termelés fokozódása követ (Di Benedetto és mtsai, 2013). Saját magunk H295R adrenokortikális sejtben vizsgáltuk a Ca²⁺-mt-cAMP rendszert. A mt-cAMP-t a mitokondriumba targetált, FRET-alapú cAMP-érzékeny fluoreszcens fehérjével (4mt-H30) detektáltuk. Western-blot

technikával kimutattuk, hogy döntően a sejtek partikuláris frakciójában sAC expresszálódik. Kimutattuk, hogy AII hatására a cAMP-szint emelkedik, e hatást egy sAC-inhibitor, továbbá géncsökkentés gátolja. A mitokondriumba targetált, Ca²⁺-kötő fehérje (S100G) a mitokondriális Ca²⁺- és cAMP-jelet egyidejűleg csökkentette. A mitokondriumban található cAMP-bontó foszfodiészteráz izoforma (PDE2A) gátlószere az AII-kiváltotta mt-cAMP jelet viszont növelte. Az sAC géntechnológiai és farmakológiai gátlása a bazális és AII-vel serkentett aldosterontermelést szignifikánsan csökkentette. Az mt-cAMP hatás mechanizmusát jelenleg vizsgáljuk. Munkatársak: Katona Dávid és Rajki Anikó. Az 4mt-H30 plazmidot Di Benedetto és Pozzan készítette.

A D-vitamin-anyagcserében szerepet játszó gének polimorfizmusai befolyásolják a szérumparathormon-szintet

Szili Balázs¹, Bakos Bence¹, Szabó Boglárka¹, Horváth Péter¹, Tabák Gy. Ádám¹, Toldy Erzsébet², Lakatos Péter¹, Takács István¹

¹Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest; ²Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Laboratóriumi Medicina Intézet, Pécs

Bevezetés: A parathormon- (PTH-) szintet befolyásoló genetikai tényezőkről kevés adat áll rendelkezésre, így ezek vizsgálatát tűztük ki célul. **Módszerek:** Mértük a parathormon-, foszfát-, kalcium-, 25-OH-D-vitamin- és D-vitamin-kötő fehérje szinteket egy, a felnőtt magyar lakosságra reprezentatív 669 fős populáción a tél legvégén. A korábban meghatározott, a D-vitamin-szintet befolyásoló környezeti tényezőknek (D-vitamin-szedés, a 40. szélességi foktól délre történő utazás és szoláriumhasználat) kitett személyeket kizártuk. A D-vitamin-receptor (VDR), D-vitamin-kötő fehérje (GC), 1,25-(OH)₂-D₃-24-OHase (CYP24A1) és NAD-szintetáz (NADSYN) gének vizsgált genetikai polimorfizmusait publikus adatbázisokból választottuk ki, tömegspektrométerrel vizsgáltuk. A statisztikai számításokat (Pearson-féle korreláció, kétutas ANOVA, Bonferroni post-hoc teszt, univariációs lineáris regressziós modell) IBM SPSS v20.0 szoftverrel végeztük. **Eredmények:** A PTH-szint szignifikáns korrelációt mutatott a biológiai elérhető és a szabad D-vitamin-szinttel, a kreatininértékkel, a testtömegindexszel (BMI) és az életkorral. A teljes 25-OH-D-vitamin-szinttel, a kalcium- és foszfátszintekkel nem találtunk összefüggést a modellpopulációban. A vizsgált 29 SNP közül három függött össze a PTH-szinttel (rs1993116, rs10500804, rs11023374 [CYP2R1]). Ezen SNP-eket és a szignifikáns korrelációt mutató paramétereket vettük be univariációs lineáris modellünkbe. A kreatinin, f-25OHD, BMI és rs10500804 státusz a modellben már nem mutatkozott szignifikánsnak, így ezeket kizártuk.

A fennmaradó három faktorról végzett vizsgálat alapján a két SNP felelős a variancia 3%-áért, míg az életkor és a b-25OHD 9 és 5%-ot magyaráz. **Következtetés:** A D-vitamin-25-hidroxiláz enzim kódoló CYP2R1 gén polimorfizmusai kismértékben felelősek a PTH-szintek tél végi varianciájáért.

Az első radiojódkezelés után végzett, SPECT/CT-vel kiegészített izotópvizsgálat prediktív értéke differenciált pajzsmirigyrákban

Szujó Szabina¹, Bajnok László¹, Bódis Beáta¹, Győry Ferenc³, Nemes Orsolya¹, Rucz Károly¹, Kenyeres Péter¹, Valkusz Zsuzsanna⁴, Sepp Krisztián⁴, Schmidt Erzsébet², Szabó Zsuzsanna², Szekeres Sarolta², Zámbo Katalin², Mezösi Emese¹

¹Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ I. Sz.

Belgyógyászati Klinika, Pécs;

²Pécsi Tudományegyetem, Klinikai központ, Nukleáris Medicina Intézet, Pécs; ³Debreceni Egyetem, Sebészeti Intézet, Debrecen; ⁴Szegedi Tudományegyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Szeged

Bevezetés: A SPECT/CT vizsgálat számos előnnyel rendelkezik a planáris, illetve a tradicionális SPECT-felvétellel szemben. Vizsgálatunk célja, hogy meghatározzuk a SPECT/CT-vel kiegészített izotópvizsgálat szerepét a korai rizikóbesorolás és a késői prognózis előrejelzésében differenciált pajzsmirigyrákos (DTC) betegek első radiojódkezelését követően. **Betegek és módszerek:** 181 DTC-ben szenvedő beteget vizsgáltunk. Az American Thyroid Association (ATA) 2009-es rizikóklasszifikációja alapján a betegek 67, 93 és 21%-a tartozott az alacsony, közepes és magas rizikójú betegcsoportba, míg a European Thyroid Association (ETA) 2006 szerint a betegek 86%-a az alacsony és 95%-a a magas rizikójú csoportba került. Minden beteg esetében 1100–3700 MBq dózisu radiojódkezelést követően a 4–6. napon nyaki planáris felvétel, teljes test szcintigráfia, illetve nyaki és mellkasi SPECT/CT felvétel készült. **Eredmények:** A SPECT/CT a betegek 25,9%-ában pozitívnak bizonyult, 42 nyirokcsomó-metasztázist, 8 tüdő és 3 csontérintettséget azonosítva, mely korai reklasszifikációhoz vezetett 57 esetben (31%). Nem volt tumor kimutatható a radiojódkezelés után 9–12 hónappal 140 esetben. A medián 55 hónapos követés végén 144 beteg bizonyult tumormentesnek. A rizikóklasszifikációs rendszerek és a SPECT/CT szenzitivitása, specificitása és diagnosztikus pontossága a követés végén: ATA: 93, 44, 53%; ETA: 86, 56, 61%; SPECT/CT: 76, 83 és 82%. A SPECT/CT-vel kiegészített izotópvizsgálat specificitása és diagnosztikus pontossága a hosszú távú prognózis előrejelzésében szignifikánsan jobb volt, mint a jelenleg használt klasszifikációs rendszereké. **Következtetés:** A radiojódkezelést követő SPECT/CT jelentősen elősegíti a DTC-s betegek tumorstádiumának meghatározását, rizikóklasszi-

fikációját és terápiás vezetését, így szélesebb körben történő alkalmazása javasolt.

Az ektópiás Cushing-szindróma klinikai megjelenésének jellemzői a Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinikán kezelt betegek körében

Szücs Nikolette¹, Czenke Dóra², Kiss Róbert¹, Gláz Edit¹, Rácz Károly¹, Tőke Judit¹, Tóth Miklós¹

¹Semmelweis Egyetem II. Sz. Belklinika,

²Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar

Bevezetés: A Cushing-szindróma ritka kórkép, incidenciája 3,5/1 millió fő, melynek 14%-át ektópiás ACTH-termelő tumor okozza. **Célkitűzés:** Munkánk célja a Semmelweis Egyetem, II. Sz. Belgyógyászati Klinikán kezelt ektópiás Cushing-szindrómás betegek klinikai jellemzőinek feltérképezése volt. **Módszer:** 1995–2014 között Cushing-szindróma miatt kezelt 18 beteg (férfi/nő: 11/7 fő, átlagéletkor a tünetek kezdete: 42,5/46,1 év) adatait dolgoztuk föl. **Eredmények:** Az első tünetek az esetek 66%-ában a 35–49. életévben jelentek meg. A Cushing-szindróma első tüneteinek jelentkezésétől a diagnózis megállapításáig eltelt idő átlagosan 9,4 hónap volt. Típusos cushingoid küllem a betegek 89%-ában volt megfigyelhető. Az ektópiás ACTH-termelés az esetek 44,4%-ában (8 beteg) tüdődaganat-, 22,2%-ában (4 beteg) pancreasdaganat-, 22,2%-ában (4 beteg) máj-, coecum-, mediastinum-, ill. pajzsmirigydaganat-eredetű volt, míg a betegek 11,1%-ában (2 beteg) ismeretlen maradt. Valamennyi beteg hipertóniás volt, 17 betegnél volt jelen cukorbetegség. A plazma-ACTH-szintek átlagos értéke 264,7 pg/ml volt (normális érték: 10–60 pg/ml). A szérumkortizol diurnális ritmusa egyik esetben sem volt megtartott, a reggeli szérumkortizol szintje átlagosan 52,5 µg/dl volt (normális: 8–25 µg/dl), ami kis és nagy dózisu dexamethason adása után sem volt szupprimálható. A kezelés ellenére a betegek 38%-a (7 beteg) elhunyt, 22%-uk (4 beteg) a neuroendokrin tumor műtéti eltávolítása és posztoperatív kezelés után tünetmentessé vált, míg a betegek 38%-a (7 beteg) kikerült a Klinika látóköréből. **Következtetés:** Eredményeink alapján az ektópiás Cushing-szindróma döntően a fiatal-középkorú betegekben, az ACTH-termelő tumor változatos szervi érintettségével jelentkezik. Jellemzője a cushingoid küllem, a hipertónia, a diurnális ritmust nem tartó, kis és nagy dózisu dexamethason adásával sem szupprimálható magas kortizol- és magas plazma-ACTH-szint, továbbá a magas mortalitás.

Endokrin tumormarkerek

Toldy Erzsébet

*Pécsi Tudomány Egyetem, ETK, Diagnosztikai Intézet,
Pécs és Markusovszky Oktató Kórház, Központi
Laboratórium, Szombathely*

Az endokrin tumormarkerekről általában elmondható, hogy elsősorban a terápiamonitrozást szolgálják, kevésbé a diagnosztikát, jóllehet a hormonoknak és azok metabolitjainak (ACTH, kalcitonin, gasztrin, VIP, inzulin, glukagon, catecholaminok) meghatározó a szerepük már a diagnózis felállításában is. Neuroendokrin tumorban (NET) a chromogranin A szint ismerete kulcsfontosságú a terápia monitorozásban, de a diagnózis felállításához is hozzájárulhat. További kiegészítő marker még az NSE, CEA, AFP, béta-HCG, prokalcitonin is. Mindezen biomarkerek meghatározása többnyire már standardizált módszerekkel történik, de sajnos még nem minden esetben. A szerző egyes módszerek harmonizációjának hiányosságán túl, felhívja a figyelmet a szintjeiket befolyásoló preanalitikai, élettani, kórélettani és gyógyszerhatás okozta változásaira, amelyek figyelmen kívül hagyása tévútra terelhet. Külön érinti a leggyakoribb rosszindulatú endokrin tumornak, a differenciált pajzsmirigy-carcinomának (DTC) a markerét. Mivel a thyreoglobulin (Tg) pajzsmirigy-specifikus, ezért válhatott totál thyreoidectomiát és izotóp-ablatív terápiát követően a legspecifikusabb terápiamonitrozó teszté, bár megbízhatóságát az endogén antitestek (TgAb) jelenléte néha kétségesse teszi. Az utóbbi 1,5 évben, hazánkban is megjelentek a magas szenzitivitású Tg assay-k, amelyek a TgAb-val éppúgy interakciót mutatnak, mint a korábbi Tg módszerek, viszont, ha az endogén TgAb-szint nem jelentős, biztonságosan kimutatható határuk 1 ng/ml-ről 0,1 ng/ml-re lecsökkent. Ez a változás figyelembe veendő a klinikai gyakorlatban is, mert a jelenleg érvényben lévő szakmai irányelvekben definiált (amerikai: <2 ng/ml; európai: <1 ng/ml) cutoff értékek már nem érvényesek. TSH-stimulációs tesztek értékelése is az alkalmazott módszerek funkcionális szenzitivitásán alapul. Végül az újabb irodalmi adatok (Giovanella et al 2014; Spencer 2015) ismertetésével hívja fel a figyelmet a szenzitívebb módszerrel meghatározott Tg eredmények – eddigi gyakorlattól eltérő – klinikai értékelésére.

Adrenocorticalis carcinoma prognosztikai tényezőinek vizsgálata

Tőke Judit¹, Iván Ramóna², Huang Wenjing², Pusztai Péter¹, Igaz Péter¹, Szűcs Nikolette¹, Sármán Beatrix¹, Reismann Péter¹, Békési Gábor¹, Kiss Róbert¹, Gláz Edit¹, Rácz Károly¹, Tóth Miklós¹

¹Semmelweis Egyetem, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest; ²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Budapest

Bevezetés: Az adrenocorticalis carcinoma igen rossz prognózisú, ritka malignus daganat. **Célkitűzés:** 1974–2015 között diagnosztizált 63 adrenocorticalis carcinomás beteg klinikai és patológiai jellemzőinek vizsgálata. **Betegek és módszerek:** A vizsgálatba bevont 63 beteg (49 nő/14 férfi) átlagos életkora a diagnózis idején 50,8 év (19–79 év) volt. A daganat 44 esetben hormontermelő volt. A primer tumor eltávolítására 55 beteg esetében került sor. A betegek ötéves túlélési aránya 32,3%, a teljes medián túlélés 20,5 hónap volt. A betegek többsége ENSAT-II (36,7%) és ENSAT-IV (30,6%) stádiumú volt. A potenciális prognosztikai faktorok közül az alábbiakat értékeltük: életkor, nem, tumorméret, hormonális aktivitás, reszekabilítás, a műtéti beavatkozás jellege, a sebészeti intézmény, ENSAT stádium, továbbá reszekciós státusz, Weiss-pontszám, Ki-67-index és mitotikus ráta. A vizsgálathoz Kaplan–Meier-féle túlélési analízist és log-rank tesztet használtunk. **Eredmények:** Az ENSAT stádium szignifikáns prognosztikai tényezőnek bizonyult a teljes ($p = 0,0095$) és a kiújulásmentes túlélés ($p = 0,0088$) tekintetében is. A teljes túlélési idő medián (hónap) értéke szignifikánsan magasabb volt az 58 évnél fiatalabb (43,1 vs. 19,1; $p = 0,029$), a műtött (32,2 vs. 6,5; $p = 0,0002$); a sebészeti központban operált (62,5 vs. 35,7; $p = 0,0472$), és az R0-reszekción átesett ($p = 0,0009$) betegek esetében. Az ötéves túlélés aránya (%) szignifikánsan magasabb volt 0–19% közötti Ki-67-index (75% vs. 17,5%; $p = 0,037$) és 1% alatti mitotikus ráta (36,2 vs. 0%; $p = 0,012$) esetén. **Következtetés:** Vizsgálatunkban a betegség prognózisát alapvetően meghatározta az életkor, a reszekabilítás, a sebészeti intézmény, az ENSAT-stádium, a reszekciós státusz, a Ki-67-index és a mitotikus ráta.

Epigenetikai vizsgálatok obez serdülőkben: a CYP27B1 és az IGF2 gén metilációs státusza korrelál a BMI-vel

Török Dóra¹, Ács Orsolya Dóra¹, Péterfia Bálint², Hollósi Péter, Luczay Andrea³, Szabó András¹

¹Semmelweis Egyetem, II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest; ²Semmelweis Egyetem, I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest; ³Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

Bevezetés: Az elhízottak száma rohamosan nő Magyarországon, az utóbbi 20 évben mintegy megduplázódott. Az obezitás a gyermekek körében is rohamosan növekszik. Az elhízás járvány hátterében elsősorban környezeti okok állnak. A környezet változásai befolyásolhatják a genom epigenetikus regulációját. A D-vitamin-hiány obezitásban gyakori, a D-vitamin-receptor epigenetikus szabályozó funkciót tölt be. **Hipotézis:** Feltételeztük, hogy egyes genom régiók epigenetikai szabályozása kapcsolatban áll az obezitással és a metabolikus rizikófaktorokkal, ebben az epigenetikus szabályozásban a D-vitaminnak szerepe lehet. **Módszerek:** Az epidemiológiai vizsgálatokat az SE II. Sz. Gyermekklinikán kezelt 902 obez gyermekben serdülőn végeztük, az epigenetikai vizsgálatba 82 beteget vontunk be. Antropometriai adataikat, metabolikus paramétereiket, vérnyomásukat és D-vitamin-szintjüket elemeztük, vizsgáltuk a kapcsolatot egyes genom régiók metiláltságával. Az epigenetikai vizsgálatok során candidate gene approach-csal kiválasztottunk olyan régiókat, amelyek metilációval reguláltak, és kapcsolatban lehetnek az obezitással: *CYP27B1*, *VDR*, *IGF2* és *POMC*. Az egyes CpG-szigetek metiláltságát perifériás vérből izolált DNS-mintán, biszulfitek konverzió után biszulfitspecifikus PCR-rel, majd PyroMark Q24 szekvenálással határoztuk meg. **Eredmények:** Az epidemiológiai vizsgálat során a 902 beteg átlagos BMI SDS-e 4,21 volt. 32%-ban észleltünk hypertóniát, 17,7%-ukban szénhidrátanyagcsere-rendellenességet. A vizsgált CpG-szigetek közül a *CYP27B1* és az *IGF2* mutatott szignifikáns korrelációt a BMI-vel, ez a D-vitamin-szinttől független volt. A *VDR* metiláltsága összefüggést mutatott a szérumban D-vitamin-szintjével. **Következtetés:** Klinikánkra a már súlyosan elhízott serdülők érkeznek, közöttük túlnyomórészt már kialakultak az obezitáshoz kapcsolódó metabolikus és kardiovaszkuláris szövődmények. A serdülők elhízásának mértéke összefüggést mutat egyes metilációs jelekkel. A környezeti hatások és az epigenetikai regulátorok pontosabb szerepének meghatározása új lehetőségeket nyithat az obezitás elleni küzdelemben.

POSZTER-ÖSSZEFOGLALÓK

Diabetes insipidus (DI) miatt vizsgált skizofrén férfi esete. Esetismertetés

Bajnok Éva

Magyar Honvédség Egészségügyi Központ
II. Belgyógyászat, Endokrinológia, Budapest

Skizofrénia (dipszogen DI?) miatt gondozott beteget polyuria, polydipsia, terápia rezisztens hyponatraemia miatt küldték osztályunkra. **Anamnézis:** gyermekkori fejsérülés (centrális DI?). 2012-ben és 2014-ben stroke-gyanú: CT negatív. 2015-ben antipszichotikum-váltás (gyógyszermellékhatás?). 2015: polyuria, polydipsia, hyponatraemia miatt szomjázási próba: 1005-ig növekvő vizeletfajsúly (vfs), mennyisége változatlan, 3 x 2 puff Minirin orrspray hatástalan, napi 30 ml 10%-os NaCl-bevitel ellenére is hyponatraemiás (nephrogen DI?). Fogyás miatt tumorkutatás (SIADH?): negatív. Szérumban glükóz, kalcium, kortizol, PTH, TSH: normális. **Feltételezés:** a skizofrén beteg nem megfelelően használja a Minirin orrsprayt. Cél: per os (p. o.) tabletta dózisának kitirálása. Felvételkor: seNa: 111 mmol/l, vfs: 1010, vízforgalom 10 l felett. Per os desmopressin eredményeképpen seNa: 120 mmol/l körül, vizeletozmolalitás: 117 mosmol/kg, vízforgalom 10 l feletti. Epileptoid roszullét kapcsán MRI: negatív. Antipszichotikum-váltás nem hyponatraemizáló szerre érdemi változást nem okozott. Desmopressin elhagyása szoros folyadék megkötés mellett; Na: 135 mmol/l, vízbevitel és vizeletürítés 6 l körül. Étvágja jó, testsúlya nőtt. **Tanulság:** 1. pszichiátriai betegnél DI kapcsán a DDI-t kell először feltételezni. 2. Csak biztosan ellenőrzött körülmények között történt szomjázási tesztet szabad elfogadni. 3. A nagy mennyiségű víz ivása okozta hányinger vazopresszin-túlprodukciónak és hyponatraemiát okozhat. 4. Az antipszichotikumok is ADH-szerű hatással bírhatnak, érdemes lehet más antipszichiátriai szerre váltani. 5. CDI mellett is károsodhat a vese koncentráció képessége, ami részleges NDI-t utánozhat. 6. Ha DDI-s beteget desmopressinnel kezelünk, vízmérgezést okozhatunk. 7. A hyponatraemia önmagában is neurológiai tüneteket okozhat, és az nem feltétlen a pszichiátriai betegség manifesztációja. 8. Zárd el a vízcsapot, ha szomjázási próbát csinálsz!

Az epicardialis zsírszövet és a 2-es típusú diabetes kapcsolata

Dezső Dániel^{oh.}, Bódis Beáta¹, Várady Edit², Szukits Sándor², Szabó Viktor Alex^{oh.}, Nemes Orsolya¹, Rucz Károly¹, Szujó Szabina¹, Mezősi Emese¹, Bajnok László¹

¹Pécsi Tudományegyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs; ²Pécsi Tudományegyetem Radiológiai Klinika, Pécs

Bevezetés: A 2-es típusú diabetes (T2DM) a kardiovaszkuláris betegségek önálló rizikófaktor. A coronariabetegségek kialakulásával szoros összefüggést mutat a myocardium és a viscerális pericardium között elhelyezkedő epicardialis zsírszövet (EAT) mennyisége. Ez a metabolikusan aktív, ectopiás zsírfelszaporodás fejlődéstani rokonságban áll a visceralis zsírszövettel, és megbízhatóan korrelál annak mennyiségével. **Cél:** Vizsgálatunk célja az volt, hogy magyar cukorbeteg populációban megvizsgáljuk a BMI, életkor, Ca-score és EAT kapcsolatát. **Módszer:** Retrospektív vizsgálat során 60 2-es típusú cukorbeteg (30 férfi, 30 nő, átlagéletkor $62 \pm 9,5$) és 98 kontroll (43 férfi, 55 nő, átlagéletkor $60,16 \pm 11,8$) adatait dolgoztuk fel. Az epicardialis zsírszövet térfogatát és Ca-score értékét szív-MDCT felvételen határoztuk meg. Az eredményeket SPSS program segítségével értékeltük (lineáris regresszió analízis, kétmintás t-próba, Mann-Whitney-teszt, Spearman-korreláció). **Eredmények:** A 2-es típusú diabeteses betegek epicardialis zsírszövet mennyisége ($p < 0,001$) és Ca-score értéke ($p = 0,038$) szignifikánsan magasabb volt, mint a kontroll csoporté. Az EAT térfogatát mindkét csoportban a BMI ($\beta = 0,460$, $p < 0,001$ és $\beta = 0,514$, $p < 0,001$) jobban befolyásolta, mint az életkor ($\beta = 0,285$, $p = 0,024$ és $\beta = 0,393$, $p < 0,001$). A kontroll csoportban az EAT és a Ca-score között szignifikáns korrelációt találtunk ($r = 0,323$, $p = 0,001$), diabeteses betegekben ezt az összefüggést nem sikerült igazolni. Az életkor ($r = 0,440$, $p < 0,001$) és a BMI ($r = 0,183$, $p = 0,040$) szignifikáns kapcsolatban áll a Ca-score értékkel a kontroll csoportban, T2DM esetén viszont csak az életkor ($r = 0,297$, $p = 0,011$) korrelál a Ca-score értékkel. **Következtetés:** A 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek szignifikánsan magasabb EAT mennyiséggel rendelkeznek, esetükben a coronariasclerosis mértékét jelző Ca-score független a BMI értéktől. Eredményeink alapján a T2DM magas kardiovaszkuláris kockázatához hozzájárulhat a szív-re – ectopiás zsírként – lerakódó epicardialis zsírszövet.

Primer hyperaldosteronismus ritka oka

Erdei Annamária¹, Gazdag Annamária¹, Andrási Mónika², Barna Sándor³, Nagy V. Endre¹

¹Debreceni Egyetem Belgyógyászati Intézet Endokrinológia Tanszék, Debrecen; ²Debreceni Egyetem Sebészeti Intézet, Debrecen; ³Debreceni Egyetem Nukleáris Medicina Tanszék, Debrecen

A 34 éves férfi beteg arteria centralis retinae thrombosis miatt került felvételre a Szemészeti Klinikára, mely kapcsán hypertóniára derült fény. A megkezdett és fokozatosan bővített antihipertenzív kezelés ellenére vérnyomásértékei extrém magasak voltak, ezért felmerült szekunder hypertonia lehetősége. A belgyógyászati ambuláns kivizsgálás megkezdésekor négyes kombinációban szedett vérnyomáscsökkentő készítményeket. A szokásos szekunder hypertonia irányú vizsgálatok – igaz, gyógyszeresedés mellett történtek – érdemi kórosat nem mutattak. A terápiarefrakter hypertonia miatt végül intézeti felvételre került sor. Időközben ismételt laborvizsgálat alacsony plazma renin-aktivitást és a normáltartományban lévő aldoszteronszintet mutatott. Észelve hypokalaemia hajlamát és a bal kamra körkörös hypertrophiáját a szív ultrahangvizsgálata során, az antihipertenzív kezelést spironolactonnal egészítettük ki, mely jelentős javulást eredményezett: az egyéb antihipertenzív gyógyszerei számát és dózisát fokozatosan csökkenteni lehetett. Hasi CT bal oldali mellékvese-hyperplasiát igazolt. Mellékveseszintigráfia a CT-vel egyező oldalon mutatott fokozott aktivitást. Mindezek alapján műtéti megoldást javasoltunk, melyet a beteg elfogadott, így bal oldali mellékvese-resectio történt, és a műtét után az antihipertenzív készítmények elhagyásra kerültek. A bemutatásra kerülő eset – a félodali mellékvese-hyperplasia – kevesebb, mint 1 százalékban áll a szekunder hypertonia leggyakoribb okaként számontartott primer hyperaldosteronismus hátterében.

Négy betegség egy pajzsmirigyben

Esze Regina¹, Erdei Annamária¹, Győry Ferenc², Arday Anna³, Barna Sándor⁴, Nagy V. Endre¹

¹Debreceni Egyetem, Belgyógyászati Intézet, Endokrinológia Tanszék, Debrecen; ²Debreceni Egyetem, Sebészeti Intézet, Debrecen; ³Debreceni Egyetem Patológia Intézet, Debrecen; ⁴Debreceni Egyetem, Nukleáris Medicina Tanszék, Debrecen

A 69 éves nőbeteg pajzsmirigy-túlműködés miatt jelentkezett az endokrin szakrendelésen. A hyperthyreosis etiológiájának tisztázásához szükséges vizsgálatok megtörténtek: TSH-receptor-ellenes antitestszint pozitívitás alapján Graves-Basedow-kórt véleményeztünk, valamint a több göböt tartalmazó, megnagyobbodott

jobb pajzsmirigylebeny miatt Tc-scan-vizsgálat történt, amely autonóm adenomát is igazolt. A kifejezett hyperthyreosis miatt thyreostaticus kezelés indult, majd a hormonszintek javulását követően near-total thyreoidectomia történt. A szövettani vizsgálat a pajzsmirigy jobb lebenyében az adenoma mellett papillaris és medullaris carcinomát is igazolt. A kettős malignitást mutató szövettani eredmény után kiegészítő laborvizsgálatok történtek. A medullaris pajzsmirigyrák tumor-markerei negatívak lettek (kalcitonin <1 ng/l, CEA: 1,4 µg/l), viszont enyhe hypercalcaemia és emelkedett PTH alapján primer hyperparathyreosist véleményeztünk. MEN szindróma irányában genetikai vizsgálat történt, mely eltérést nem mutatott. Betegünk jelenleg TSH-szuppresszív dózisú thyroxinpótlásban részesül, valamint radiojódaablatióra van előjegyezve. A két malignus sejttípus (papillaris és medullaris) együttes előfordulása rendkívül ritkának tekinthető, mert a sejtvonalak embrionális eredete különböző. 2013-ig összesen három esettanulmány született, melyben a medullaris és papillaris rák együttes jelenlétét sikerült igazolni ugyanabban a pajzsmirigylebenyben, olyan esetről viszont, amelyben a fenti négy kórkép együtt fordult volna elő, nincs tudomásunk.

Pajzsmirigy-incidentalomák Intézetünk 5 éves anyagában

Fedor Roland, András Mónika,
Kovács Dávid Ágoston, Damjanovich László,
Győry Ferenc

*Debreceni Egyetem, Klinikai Központ,
Sebészeti Intézet, Debrecen*

A pajzsmirigy incidentalomái olyan laesiók, amelyeket más indikációból végzett képalkotó vagy fizikális vizsgálat során diagnosztizálnak. Panaszt nem okoznak, azonban a technikai háttér fejlődése és a vizsgálatok szélesebb körű alkalmazása miatt incidenciájuk fokozatosan növekszik. Az esetek egy részében, változó gyakorisággal, malignus daganat kerül kimutatásra, vagy annak gyanúja merül fel. A nemzetközi irodalomban nincs egyértelmű állásfoglalás vagy ajánlás az ilyen esetek ellátására vonatkozóan. Több kérdés tisztázatlan a kivizsgálás menetét illetően, illetve változó az egyes szerzők véleménye a műtéti indikáció tekintetében. Az intézetünkben működő statisztikai rendszer segítségével lehetőségünk adódik, hogy elemezzük az elmúlt 5 éves periódust. Külön kitérünk a diagnosztikára, az alkalmazott műtéti ellátásra, valamint elemezzük a szövettani eredményeket és a szövődeményeket. A vizsgált időszakban intézetünkben 2323 pajzsmirigyműtétet végeztünk, ezek közül 276 esetben (11,88%) véletlenül került felismerésre a tünetmentes elváltozás. Míg az UH-vizsgálat csaknem minden esetben pozitív eredményt hozott, addig a Tc-scan csupán 71 esetben (25,72%) mutatott „hideg” göböt. A MIBI

9,78%-ban volt pozitív. Az esetek közel 70%-ában 3 cm alatti volt az elváltozás, és 51,81%-ban uninodularis megjelenésű. A diagnosztika során 162 esetben történt UH-vezérelt biopsia. A műtéti indikációt a biopsián átesett betegek 64,81%-ában a malignitás gyanúja jelentette. A betegek jelentős részénél lobectomy vagy thyreoidectomia történt. A végleges szövettani eredmény 44 esetben (15,94%) volt malignus. Posztoperatív szövődeményt 13 betegnél észleltünk (4,71%), ebből csupán egy esetben fordult elő nervus laryngeus recurrens paresis (0,36%) és 6 alkalommal (2,17%) diagnosztizáltunk hypocalcaemiát, melyek közül egy bizonyult véglegesnek (0,36%). Összegzőként elmondható, hogy a pajzsmirigy incidentalomái egyre gyakoribb előfordulásúak. A kivizsgálás során a cél a malignus, vagy malignitásra gyanús esetek kiszűrése. A műtéti indikáció alapját az UH-os gyanújelek és a citológiai eredmény jelentik. Tekintettel az alacsony szövődeményráta, a definitív műtéti ellátás javasolt.

Primer hyperparathyreosis. Esetbemutató

Görömbey Zoltán

*Magyar Honvédség Egészségügyi Központ,
II. Belgyógyászat, Budapest*

A primer hyperparathyreosis a harmadik leggyakoribb endokrin kórkép. Incidenciája 100-200/millió/év. Lényege az autonóm, fokozott parathormontermelés, következményes hypercalcaemiával, valamint számos biokémiai és klinikai eltéréssel. 55 éves férfi beteg jelentős hypercalcaemiával (Ca: 4,79 mmol/l), kifejezetten emelkedett parathormonszinttel (PTH: 1481 pg/ml) került felvételre. Gyengeséget, hányingert, étvágytalanságot, izérzészavart, izomgyengeséget panaszkodott. Anamnéziséből 5 éve vesehomok-ürítés említhető. Izomgyengesége 1 éve jelentkezett, folyamatosan progrediált, felvételekor már nem bírt önállóan felállni. Felvétele előtt 5 hónappal patológiás bal oldali felkar-törést szenvedett, MR-vizsgálat a humerus proximalis végében 58 x 35 x 30 mm cysticus elváltozást mutatott. Endokrinológiai felvétel előtt 2 hónappal fokozódó izomgyengeség miatt neurológiai kivizsgálás indult: izomatropiát, alsó végtagi areflexiát, alsó végtagi proximalis túlsúlyú izomgyengeséget észleltek. Gerinc-MR, ENG, EMG, EEG, liquorcitológia, hasi UH, mellkas-CT, pajzsmirigy-UH, laboratóriumi vizsgálatok (rutin laboratóriumi, immunszerológia, liquormikrobiológia, Lyme-szerológia) történtek. Neurológiai kórkép nem igazolódott, hypercalcaemiát (4,22 mmol/l), emelkedett ALP-szintet, beszűkült vesefunkciót, a bordákon felritkulásokat, a csontállományt felfűvő, kizsérítő képleteket, nodosus strumát találtak. Neurológiai kivizsgálását követően 2 hónappal történt parathormonvizsgálat, ezután került Endokrinológiai Részlegünkre felvételre. Mellékpajzsmirigy-szcintigráfia mellékpajzsmirigy-adenomára jellemző aktivitást iga-

zolt. Infúziós folyadékpótlást, diuretizálást, szteroid- és biszfoszfonátkezelést követően műtétet végeztünk: bal alsó mellékpajzsmirigy-eltávolítást. Műtét után hypocalcaemiás lett, kalcium- és calcitriolkezelés mellett normocalcaemiás lett. Szövetani vizsgálat mellékpajzsmirigy-adenomát igazolt. Műtét után 4 hónapig kezelték mozgásszervi rehabilitációs osztályon, ezalatt sokat erősödött, bot nélkül jár. A primer hyperparathyreosis klasszikus ossealis formája (Recklinghausen-kór) manapság a fejlett diagnosztikus eszközök birtokában már igen ritkán fordul elő (<5%), esetünkhöz hasonló súlyos forma pedig ritkaságszámba megy. Esetünk is felhívja a figyelmet a kalciumszűrés fontosságára és a hypercalcaemia helyes értelmezésére.

Új proliferációs marker vizsgálata mellékvesekéreg-carcinomában

Grolmusz Vince Kornél^{1,2}, Baghy Kornélia³, Karászi Katalin³, Micsik Tamás³, Tóth Eszter Angéla⁴, Barna Gábor³, Szabó Péter⁵, Matkó János⁴, Kovalszky Ilona³, Tóth Miklós¹, Rác Károly^{1,5}, Igaz Péter¹ és Patócs Attila^{2,5,6}

¹Semmelweis Egyetem, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest; ²Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem, „Lendület” Örökletes Endokrin Daganatok Kutatócsoport, Budapest; ³Semmelweis Egyetem, I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest; ⁴Eötvös Loránd Tudományegyetem, Természettudományi Kar, Immunológiai Tanszék, Budapest; ⁵Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest; ⁶Semmelweis Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet, Budapest

Bevezetés: A mellékvesekéreg-carcinoma (ACC) ritka, agresszív és rossz prognózisú malignitás. Mind a hisztopatológiai diagnózis, mind pedig a gyógyszeres kezelés komoly szakmai kihívást jelent. Munkánkban célunk volt új, sejtciklusdependens expressziót mutató proliferációs marker azonosítása humán ACC mintákban. Az eredmények megerősítését in vitro, ACC sejtvonalon is elvégeztük. **Módszerek:** NCI-H295R humán ACC sejtvonalon génexpressziós microarray módszerrel vizsgáltuk a sejtciklusdependens génexpressziót, amit összehasonlítottunk a rendelkezésre álló humán ACC-ből elérhető génexpressziós malignitás profillal. Egy közös molekula, a ribonukleotid-reduktáz M2 alegységét kódoló RRM2 expresszióját tovább elemeztük gén és fehérje szinteken kvantitatív real-time polimeráz láncreakcióval (qRT-PCR) és Western-blot analízissel. Az RRM2 fehérje esetleges proliferációs markerként történő alkalmazásához 12 humán ACC mintán immunhisztokémiai módszerrel összehasonlítottuk a Ki67 és RRM2 fehérjék expresszióját. Az ACC kezelése során alkalmazott mitotán, 9-cisz-retinsav és a gemcitabin hatását a proliferáció, sejtciklus, apoptó-

zis és RRM2-expresszió tekintetében elemeztük. A statisztikai analízist SPSS programcsomag alkalmazásával végeztük. **Eredmények:** Az NCI-H295R sejtvonalban sejtciklusdependens expressziót mutató gének többsége megtalálható az ACC malignitás mintázatában is. Az RRM2 sejtciklusdependens expresszióját validáltuk mRNS és fehérje szinten is. A Ki67 és az RRM2 expressziója erős korrelációt mutatott humán ACC mintákban (Spearman R = 0,972, p < 0,005). Az ACC sejtvonalon alkalmazott kezelések csökkentették a proliferációt. Amíg a mitotán- és a 9-cisz-retinsav-kezelések csökkentették, addig a gemcitabinkezelés növelte az általa targetált RRM2 expresszióját. **Következtetések:** Eredményeink alapján felmerül az RRM2-expresszió, mint a proliferációt jelző biomarker alkalmazhatósága ACC-ben. A gemcitabinkezelés következtében létrejövő RRM2-expresszió-emelkedés hátterében valószínűleg egy – a hasnyálmirigyrákban már leírt – kialakuló kemorezisztencia állhat, ami egybeesik a gemcitabin korlátozott klinikai hatásosságával ACC-ben. Köszönetnyilvánítás: A szerzők köszönetüket fejezik ki a Nemzeti Fejlesztési Alapnak (KTIA-AIK-2-2012-0010) a munkához nyújtott támogatásukért. Patócs Attila az MTA „Lendület” pályázat nyertese.

Intranasalis adott PACAP38 hatása az ovulációra

Heinzelmann Andrea, Köves Katalin

Semmelweis Egyetem, Humánmorfológiai és Fejlődésbiológiai Intézet, Budapest

A PACAP gonadotrop hormon szekrécióra kifejtett hatása jól ismert. Munkacsoportunk korábbi kísérletei bebizonyították, hogy nőstény patkányokban a prooestrus délutánján a kritikus periódus előtt intracerebro-ventricularisan (icv) adott PACAP38 gátolja az LH-csúcsot, és a másnap esedékes ovulációt. A PACAP38 ovulációgátló hatását intranasalis (in) adás után is megvizsgáltuk. A PACAP38 orron keresztül történő felszívódásának elősegítésére béta-cyclodextrint (β-CD) választottunk. Mivel korábban csak a CD ösztrogén orron keresztül történő felszívódására gyakorolt hatását vizsgálták, ezért jelenlegi munkánk célja nemcsak a PACAP38 in beadás okozta ovulációra kifejtett hatásának vizsgálata volt, hanem megvizsgáltuk azt is, hogy az in adott β-CD önmaga hatást gyakorol-e az ovuláció kiváltásához szükséges LH-csúcsra, valamint az ovulációra. Kísérleti eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy míg a PACAP 7/16 állatban blokkolta az ovulációt, addig a CD önmagában 5/6 állatban, a kettőt együtt adva 3/10 állatban. Eredményeink arra engednek következtetni, hogy in adott drogok képesek gátolni az ovulációt, és felhívják arra is a figyelmet, hogy a CD-nek önmagában is súlyos endokrin mellékhatásai lehetnek.

A cirkadián TSH-elválasztás hatása a klinikai gyakorlatban

Hella Zoltán¹, Turbucz Piroska¹, Hegedüs Csabáné², Zilahy Krisztina², Kovács Gábor László¹

¹Pest Megyei Flór Ferenc Kórház, I. Belgyógyászati Osztály, Kistarcsa; ²Synlab Kistarcsa, Flór Ferenc Kórház, Laboratóriumi Osztály, Kistarcsa

Célkitűzés: A TSH-elválasztás pulzatis jellegű, és a szekrécióban a cirkadián periodicitás a jellemző. Az elválasztás emelkedése késő délután kezdődik, és a csúcspot éjfél körül éri el, míg a legalacsonyabb érték kora reggel 7 óra körül várható. Vizsgálatunkban arra kerestük a választ, hogy van-e olyan mérhető különbség a kora reggeli vagy késő délutáni TSH-meghatározásnál, ami klinikai szempontból jelentősnek tekinthető. **Betegek és módszerek:** 49 beteg vizsgálata történt; 23 beteg (15 nő és 8 férfi, átlagos életkor: 65,2 év) thyroxinpótlás mellett, míg 26 beteg (14 nő, 12 férfi átlagos életkor 57,6 év) thyroxinpótlás nélkül. Kizárási kritériumok: gyulladás (pneumonia, szepszis, pajzsmirigy-adaptációs szindróma). Vérvétel reggel 7 órakor (éhgymorra) valamint 19 órakor történt, majd TSH-meghatározást végeztünk (ECLIA ROCHE Diagnostics). Statisztikai számítás Student- féle párosított t-próbával történt. **Eredmények:** A teljes csoportban mért TSH-érték reggel 7 órakor 4,66 mIU/l (SD 8,81); 19 órakor 4,58 mIU/l (SD 8,61); átlagos különbség 0,086 mIU/l (SD 1,258), a különbség nem szignifikáns ($p = 0,63$). Hormonpótlás nélkül mért TSH: 7 órakor 1,588 mIU/l (SD 1,079); 19 órakor 1,517 mIU/l (SD 1,140); átlagos különbség 0,07 mIU/l (SD 0,42), a különbség itt sem szignifikáns ($p = 0,40$). **Következtetés:** Vizsgálatunk és az irodalmi adatok alapján elmondható, hogy a klinikai gyakorlat számára leginkább fontos nappali periódus két kiválasztott pontján 12 óra különbséggel vett minták közötti eltérés statisztikailag nem jelentős, a terápiás döntés bármely ebben az időpontban vett minta alapján meghozható.

A 17 β -HSD1 enzimaktivitás *in vitro* gátlása ösztron- és 13 α -ösztron-származékokkal

Herman Bianka Edina¹, Szabó Johanna², Bácsa Ildikó², Wölfling János², Schneider Gyula², Gardi János¹, Valkusz Zsuzsanna¹, Mernyák Erzsébet², Szécsi Mihály¹,

¹Szegedi Tudományegyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Szeged; ²Szegedi Tudományegyetem Szerves Kémiai Tanszék, Szeged

Bevezetés: A 17 β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz 1-es típusú izozim (17 β -HSD1) az ösztrogénbioszintézis végső kulcs lépésében az ösztront a hormonálisan aktív 17 β -ösztradiollá alakítja át. A 17 β -HSD1 a petefész-

kek, illetve a placenta mellett az ösztrogén célszervek szöveteiben is kifejeződik. Aktivitása meghatározza a véráram 17 β -ösztradiol szintjét, valamint a célszövetekben kialakuló lokális ösztrogénkoncentrációt is. A természetes szubsztátum ösztron 13 α -epimereiben a metilcsoport térállása mellett a szteránváz D-gyűrűjének térszerkezete is jelentősen módosult, ami hormonálisan inaktív szintetikus ösztromszármazékok előállítását teszi lehetővé. Módszer: Az ösztron- és 13 α -ösztrom-származékok 17 β -HSD1 gátlását *in vitro* radio-szubsztát inkubációs módszerrel vizsgáltuk. Enzimforrásként emberi placenta szövet citoszól preparátumát alkalmaztuk. A 3H-jelzett ösztromszubsztátum 17 β -ösztradiollá történő konverzióját mértük NADPH, illetve NADH kofaktor jelenlétében. **Eredmények:** A 13 α -ösztrom hatásosan gátolta a 17 β -HSD1 aktivitását. Az ösztrom referenciaértékeihez hasonló IC50 eredményei a természetes szubsztátumhoz hasonló affinitású 17 β -HSD1 kötődésre utalnak mindkét kofaktor jelenléte esetén. Az ösztrom és 13 α -ösztrom 3-metil-éter-származékai is jó, de az alapvegyületeknél valamivel gyengébb inhibitor hatást mutattak. A 3-benzi-léter-származékok gyenge inhibitornak bizonyultak az alkalmazott kísérleti körülmények között. **Következtetés:** A 17 β -HSD1 specifikus gátlásával terápiás hatás érhető el számos endokrinológiai betegségben, illetve ösztrogénfüggő daganatos elváltozásban, például endometriosisban, valamint emlő- és petefészekrákban. Eredményeink adatokat szolgáltatnak új, enzimszinten ható, specifikus antiösztrogén hatású gyógyszerhatóanyagok kifejlesztéséhez.

Két eltérő elvű 25OH-D-vitamin-mérő módszer összehasonlítása vesepótló kezelésben részesülő betegekben

Hocine Boulellou¹, Kovács László^{1,2}, Lőcsei Zoltán¹, Németh Réka¹, Toldy Erzsébet^{1,3}

¹Markusovszky Egyetemi Oktató Kórház, Szombathely; ²B. Braun Avitum 6. számú Dialízis Központ, Szombathely; ³Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar, Diagnosztikai Intézet, Pécs

A hazánkban leggyakrabban alkalmazott két módszer mindegyike a keringő összes 25OH-D-vitamint (t-25OHD) méri. Egyikük protein binding assay (PBA, Roche), amely erős keresztreakciót mutat a 24,25(OH)2D-vitaminnal, a másik módszer – kemilumineszcens immunoassay (CLIA, DiaSorin) nem méri ezt a formát. Végstádiumú vesebetegekben a D-vitamin metabolizmusa mindkét irányból lelassul, nemcsak az aktív D-hormon keletkezése, hanem a D-vitamin katabolizmusa is csökken. Tanulmányozni kívántuk vesepótló terápiában részesülő betegek körében, hogy a két módszerrel nyert eredmények tekintetében van-e különbség. **Vizsgált esetek:** 112 mintát (átlagéletkor: 61,4 \pm 17,1 év, 60 férfi, 52 nő) vizsgáltunk, akik

közül 36 peritonealis (PD), 37 hemodializált (HD) beteg volt. Kontrollként szolgált 39 életkorban illesztett aktív életvitelű, normál vesefunkciójú egyén. A 112 eset szérumból a t-25OHD-szinteket mindkét módszerrel meghatároztuk. Elvégeztük a fehérjék elektroforetikus elemzésén kívül a DBP-, parathormon intakt (PTHi-) és kalcium- (Ca-) meghatározást is, a biológiai hasznosítható (b-25OHD-) és szabad (f-25OHD-) vitamin-szinteket számítottuk. **Eredmények:** Csoportokon belüli korrelációs együtthatók a b-25OHD-szintek összevetése esetében jobbak voltak a t-25OHD-szinteknél tapasztaltnál (PD: $r = 0,89$ vs. $r = 0,77$; HD: $r = 0,93$ vs. $r = 0,89$). A t-25OHD-szintek csak a PD csoportban tértek el szignifikánsan egymástól (CLIA: 23 ± 8 vs. PBA: 11 ± 6 nmol/l, $p < 0,001$). Ez az eltérés fennállt a b-25OHD- és f-25OHD-szintek esetében is. Szignifikánsan a legalacsonyabb albumin/globulin hányadost PD-ben találtuk. Az aktív D-vitamint szedők 25OHD-szintje csak a CLIA-val mérve bizonyult jelentősen alacsonyabbnak az aktív D-t nem szedőkhöz képest. **Következtetésünk:** A két módszer egyenrangúnak tekinthető a HD és a kontroll csoportban, viszont PD-ben a fehérjefrakciók megváltozására és a 24,25(OH)2D keresztreakcióra is tekintettel kell lenni a lelet értékelésekor.

Hosszú hatású növekedési hormon kezelés

Hubina Erika, Kovács László, Görömbey Zoltán, Dénes Judit, Bajnok Éva, Göth Miklós

*Magyar Honvédség Egészségügyi Központ
II. Belgyógyászat, Endokrinológia, Budapest*

Évtizedek óta eredményesen és biztonságosan alkalmazzuk a rekombináns humán növekedési hormon (rhGH-) kezelést hormonhiányos állapotokban. A GH-pótlás célja gyermek- és fiatal felnőttkorban a növekedésmaradás korrekciója, felnőttkorban a kedvező metabolikus hatások elérése, amiktől az életminőség és az életkilátások javulása is várható. A jelenlegi terápiás rezsim napi egyszeri subcutan injekciós formát jelent. A pen megjelenése és a megfelelő edukáció jelentősen javította a betegek compliance-ét. További minőségi ugrást jelentene azonban az adagolás gyakoriságának csökkentése, azaz a hosszú hatású hrGH-készítmények kifejlesztése. A rhGH féléletidejének növelése céljából kidolgozott különböző módszerekkel heti gyakoriságú eredményes adagolás válik lehetővé. Ezen összefoglaló felvázolja az eddigi új technológiák (pegiláció, mikroenkapszuláció, pro-drug, proteinfúzió/konjugáció) eredményeit, az így gyártott készítmények klinikai kipróbálásának jelenlegi státuszát.

Myo-inositol a női és férfi infertilitás kezelésében

Kőrösi Tamás

Győr, Kaáli Intézet

A myo-inositol esszenciális a sejtfunkciók, mindennek előtt a kalciumoszilláció beindításában, a sejtnövekedésben és -túlélésben, a perifériás idegek kifejlődésében és funkciójában, az osteogenesisben és számos reprodukciós folyamatban. Ez utóbbiak közé tartozik a petesejt minőségének és érettségének javítása, a fertilizációs ráta fokozása, a spermium motilitásának és mitokondriális membránpotenciáljának (MMP) javítása in vitro kezelésként alkalmazva, de a folliculogenesis optimalizálása révén a stimulálhatóságot, PCOS-ben a monofollicularis érést is megkönnyíti. Metabolikus hatása az inzulinszenzitivitás javítása, különösen polycystás petefészek szindrómával szövődött esetekben, és igen kedvező hatással bír a lipidanyagcserére, valamint a testsúly csökkenését is elősegíti. A szerző up to date irodalmi összefoglalást kíván adni a myo-inositol- és folsavtartalmú táplálékkiegészítő, az Inofolic alkalmazási lehetőségeiről, és saját beteganyagon kívánja ismertetni az inzulinrezisztenciával szövődött IVF/ICSI beavatkozásokban a terápia eredményességét, az alacsony AMH-szintű betegeknek az Inofolic-BioMelatonin kombinációval elért ovarialis rezerv növelést, és adatokkal szolgál a hímvarsejtek MMP-jének javítására alkalmazott direkt myo-inositolos kezeléssel.

A D-vitamin hatása a szisztémás és vaszkuláris inzulinrezisztenciára hiperandrogén patkány modellben

Lajtai Krisztina¹, Tarsabó Róbert¹, Sziva Réka¹, Hadjadj Leila¹, Ruisanchez Éva¹, Benyó Zoltán¹, Várbíró Szabolcs²

¹*Semmelweis Egyetem Klinikai Kísérleti Kutató- és Humán Élettani Intézet, Budapest;* ²*Semmelweis Egyetem II. sz. Szülészeti és Nyőgyógyászati Klinika*

Bevezetés: A PCOS egész életen át tartó, komplex endokrin rendszerbetegség, amely Magyarországon körülbelül félmillió fogamzóképes korú nőt érint. A betegek jelentős részében figyelhetőek meg a cukorháztartás eltérései. Az irodalomból ismert, hogy PCOS-ekben gyakoribb a D-vitamin-hiány, és leírtak olyan eseteket, amelyekben D-vitamin-pótlás hatására a metabolikus eltérések mérséklődtek. **Célkitűzés:** Kísérletünk során egy új, kombinált, transzdermalis tesztoszteronkezelésen, illetve D-vitamin-hiányon alapuló PCOS-modellt hoztunk létre, melynek segítségével vizsgáltuk a hiperandrogén állapot, illetve a D-vitamin modulációs hatását a szisztémás inzulinérzékenységre és az inzulinfüggő vazorelaxációra. **Módszerek:** Kí-

sérletünk során negyvenhat Wistar nőstény patkányt négy csoportban vizsgáltunk (n = 11-12): az állatok egyik fele 8 hétig D-vitamin-szupplementációban részesült, a másik fele D-vitamin-mentes tápot kapott. Ugyanígy a D-vitamin-pótolts és -hiányos állatok egyik fele transzdermalis tesztoszteronkezelésben részesült, másik fele kontrollként szolgált. Ezt követően miográf segítségével vizsgáltuk az izolált thoracalis aorta ringek inzulin hatására kialakuló relaxációs képességét noradrenalin által kiváltott prekontrakció követően. Ezután a ringeket NO-szintáz-gátló (L-N-nitroarginin-metilészter) oldatban inkubáltuk, majd újra vizsgáltuk az inzulin hatását. **Eredmények:** Az inzulin hatására létrejövő relaxáció szignifikánsan csökkent a D-vitamin-mentes táppal táplált csoportban a kontroll csoporthoz képest (kontroll $53,64 \pm 54,04$ vs. D-vitamin-mentes $9,43 \pm 19,12$ p < 0,0001). A NO-függő jelátviteli út gátlásakor a különbség jelentősen mérséklődött, nagyobb inzulinkoncentrációknál kisebb mértékű, de még szignifikáns csökkenés mutatkozott az inzulinfüggő vazorelaxációban a kontroll csoporthoz képest. **Következtetések:** A D-vitamin hiánya szignifikánsan csökkenti az inzulin által létrehozott relaxációt. Ez a hatás részben NO-függő, de egy része NO-gátlást követően is megmarad. PCOS patkánymodellünkben a nagyerek szintjén sikerült kimutatnunk az inzulinfüggő érválasz csökkenését, azaz a vaszkuláris inzulinrezisztenciát, melyet a megfelelő D-vitamin-ellátottság nagyrészt ellensúlyozott.

Diabéteszes ketoacidózis gyermekek ellátási protokollja a Felső-Szabolcsi Kórház Gyermekosztályán

Mátrai Zsolt

Felső-Szabolcsi Kórház Gyermekosztály, Kisvárd

A Felső-Szabolcsi Kórház Gyermekosztálya havonta 1-2 alkalommal lát el diabéteszes ketoacidózisban szenvedő gyermekeket. A beteg gyermekek egy részénél a diabétesz ismert, de újonnan felfedezett esetek is előfordulnak. A szerző 2015 májusa óta dolgozik a Kórház Gyermekosztályán. Ezt megelőzően a diabéteszes ketoacidózis gyermekek ellátása régi alapelvek, ill. „szokás” alapján történt. A gyermeket állapotának stabilizálását követően magasabb szintű kórházba helyezték át. A szerző a Royal Manchester Children Hospital, ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium ajánlása alapján protokollt dolgozott ki a diabéteszes ketoacidózis gyermekek ellátására, melyet fél éve alkalmaznak a Kórház Gyermekosztályán. A szerző diagnosztikus-terápiás algoritmus formájában mutatja be a protokollt, és az annak alkalmazásával szerzett kezdeti tapasztalatokat.

Új, folyadékkromatográfiával kapcsolt tömegspektrometriás módszer az éjszakai nyálkortizol és -kortizon meghatározásra

Mészáros Katalin^{1,2}, Karvaly Gellért^{1,3},
Vásárhelyi Barna^{1,3}, Márta Zoltán⁴, Magda Balázs⁴,
Tóth Miklós⁵, Rácz Károly^{5,6}, Patócs Attila^{1,2,3}

¹Semmelweis Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet, Budapest; ²Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem „Lendület” Örökletes Endokrin Daganatok Kutatócsoport, Budapest; ³Bionikai Innovációs Központ, Budapest; ⁴Magyar Tudományos Akadémia Természettudományi Kutatóközpont, MS Metabolomika Kutatócsoport; ⁵Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinika, Budapest; ⁶Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

A keringésben jelen levő kortizol nagy része kortizol-kötő fehérjéhez (CBG), illetve albuminhoz kötött, a biológiailag aktív, szabad frakció a teljes mennyiség kevesebb, mint 10%-a. Az endogén hypercortisolizmus laboratóriumi diagnosztikájában az éjjeli nyálkortizol és a 24 órás gyűjtött vizelet kortizol meghatározás szűrőtesztként javasolt. A rutin klinikai laboratóriumokban a nyál- és vizeletkortizol-szintet leggyakrabban immunoassay-k felhasználásával mérik, amelyeknek számos hátránya ismert (érzékenységi problémák az alacsony tartományban és keresztreakció egyéb szteroid-hormonokkal). A legújabb ajánlások a folyadékkromatográfiával kapcsolt tömegspektrometriás (HPLC-MS) módszert javasolják a kortizol mérésére. Munkánk során kifejlesztettünk egy HPLC-MS módszert a nyál kortizol- (SalF-) és a nyál kortizon- (SalE-) tartalmának meghatározására. A módszer analitikai pontossága (SalF intraassay CV%-a: 0,7%–2,3%; az interassay CV%-ok: 1,9%–5,43%; a SalE intraassay CV%-ok: 3,6%–6,4%, míg az interassay CV%-ok: 10,4%–11,4%) és linearitása megfelelő volt. A HPLC-MS módszerrel és a laboratóriumunkban rutinszerűen alkalmazott immunoassay-vel (Roche, Elecsys) meghatározott kortizolkoncentrációk között szoros (R = 0,946) korrelációt igazoltunk 67 éjszakai nyálminta mérése során. A nyálminták közül 23 minta aktív hypercortisolizmusban szenvedő betegtől, míg 44 olyan betegtől származott, akiknél felmerült az endogén hypercortisolizmus diagnózisa. A Receiver Operating Characteristics (ROC) görbék analízise alapján mind az immunoassay-vel, mind a HPLC-MS módszerrel meghatározott éjszakai SalF jó diagnosztikai erővel bírt (AAC: 0,954 és 0,913) a hypercortisolizmus elkülönítésére, de az immunoassay-hez tartozó cut-off magasabb volt, mint a HPLC-MS-hez tartozó érték (0,48 µg/dl vs 0,31 µg/dl). A nyálkortizon 8,8 µg/dl cut-off értéknél 95,7%-os szenzitivitással és 79,5%-os specificitással különítette el az endogén hypercortisolizmus-

ban szenvedőket az obesitas vagy hypertonia miatt kivizsgált betegektől. Ugyanakkor a kortizol-kortizon aránynak semmiféle diagnosztikus értéke nem igazolódott, feltehetően a nyálmirigyekben található 11 β -HSD2 izoenzim korlátlan kapacitása miatt. Az éjszakai nyálkortizol mellett a nyálkortizon is kiváló marker a hypercortisolismus laboratóriumi diagnosztikájában. Az általunk kifejlesztett HPLC-MS módszer mindkét paraméter egyidejű mérését teszi lehetővé, ami indokolja klinikai alkalmazásukat az endogén hypercortisolismus laboratóriumi diagnosztikájában.

A D-vitamin-státusz klinikai értékelése LC-MS/MS és immunoassay eredmények alapján: jelentős eltérések az alacsony és magas tartományokban

Mészáros Katalin¹, Patócs Attila^{1,3,4}, Sipák Zoltán¹, Vásárhelyi Barna^{2,3}, Karvaly Gellért Balázs^{1,3}

¹Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem „Lendület” Örökletes Endokrin Daganatok Kutatócsoport, Budapest; ²Semmelweis Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet, Budapest; ³Bionika Innovációs Központ, Budapest; ⁴Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

A magyarországi klinikai laboratóriumi gyakorlatban a D-vitamin-státusz meghatározására a 25-hidroxi-kolekalciferol-szint vizsgálata immunoassay-vel történik. Az eredmények azonban nagymértékben módszerfüggőek. Folyadékkromatográffal kapcsolt tandem tömegspektrométerrel (LC-MS/MS) módszert fejlesztünk ki a 25-hidroxi-kolekalciferol (25OHD3) és a 25-hidroxi-ergokalciferol (25OHD2) szelektív meghatározására. Az LC-MS/MS módszerrel kapott eredményeket hat immunoassay [Diasorin Liaison (n = 165), Abbott Architect (n = 165), Roche Elecsys (n = 165), Beckman Access (n = 165), IDS-iSYS (n = 165) és Siemens ADVIA Centaur XP (n = 116)] eredményeivel hasonlítottuk össze. Az összehasonlítást Passing-Bablok és Bland–Altman-analízissel végeztük. Emellett Chi-négyzet-próbával és páronkénti összehasonlítással vizsgáltuk a különböző módszerekkel kapott eredmények alapján azt, hogy a betegeket az egyesült államokbeli Endocrine Society irányelvek szerint D-vitamin-ellátottság tekintetében hogyan sorolták volna be. A minták 98,8%-ában a 25OHD2 nem volt kimutatható. Az LC-MS/MS eredményével csak az IDS-iSYS módszerrel kapott eredmények mutattak statisztikai egyezést. A többi immunoassay módszerrel szisztematikusan alacsonyabb értékeket mértünk, amelyek szignifikánsan több beteg esetében jeleztek csökkent D-vitamin-szintet (c <30 ng/ml), illetve D-vitaminhiányt (c <20 ng/ml). A legtöbb immunoassay módszer jellemzően nem mért 50 ng/ml feletti értéket. Eredményeink megerősítik, hogy az immunoassay módsze-

rekkel kapott eredmények nem minden esetben alkalmasak a D-vitamin-státusz megítélésére. Az eredmények heterogenitása a klinikai besorolást is egyértelműen befolyásolja, ezért a D-vitamin-státusz laboratóriumi értékeléséhez módszerfüggő referenciatartományok kijelölésére van szükség. A bemutatott vizsgálatok elvégzésére az SE Laboratóriumi Medicina Intézet (Budapest), a Bionikai Innovációs Központ Nonprofit Kft. Biomarker projekt (Budapest) és a Petz Aladár Megyei Oktató Kórház Központi Laboratórium (Győr) együttműködésében került sor.

Empty sella szindróma acromegáliával – avagy az orrmelléküregebe növekvő hypophysisadenoma esete

Mikolás Esztella Zsóka, Molnár Gergő Attila, Nagy Zsuzsanna

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, II. Sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrologiai Centrum, Pécs

Bevezetés: A koponyaüri tumorok 10–15%-át a hypophysisadenomák teszik ki, melyek típusosan a sella turcicában helyezkednek el. Amennyiben a daganat növekedési hormont termel, acromegalia klinikai képe alakul ki. **Esetleírás:** Betegünk 1961-ben született férfi, aki országos futóbajnokként 17 éves korában parietalis koponyacsont sérülést szenvedett. Műtét történt, majd több alkalommal történt később koponya képalakító vizsgálata. Huszonnégy éves kora óta ismert hypertóniás, diabetes mellitus és hypertrophiás cardiomyopathia 35 éves korában alakult ki. Coxarthrosis és gonarthrosis miatt már fiatalon ortopéd cipőt viselt. 2008-ban indult endokrinológiai kivizsgálása. **Vizsgálatok:** Növekedési hormon szintjét 89,50 ng/ml-nek, az IGF-1-szintet 700,00 ng/ml-nek mértük. Emellett emelkedett prolaktinszintet találtunk, más hormontengely érintetlen volt. Szemészeti vizsgálata megtartott látóteret írt, krónikus papillapangás lehetőségét vetette fel. Koponya-MR-vizsgálat történt, mely empty sella mellett az os sphenoidale felé törő hypophysisadenomát látott, chiasma opticum kompresszió nélkül. Hasi ultrahangvizsgálata egyértelmű organomegáliát mutatott. **Terápia:** Bromocriptin, illetve szomatosztatinanalóg kezelés indult. GH- és IGF-1-értéke csökkenést mutatott. A beteget két idegsebészeti centrumban referáltuk, kollégák üres sellát véleményeztek, körülírt adenoma hiányában műtétet nem javasoltak. 2011 szeptemberétől kombinált pegvisomant/lanreotid kezelés indult, emellett sajnos szövödményként a diabetes mellitus romlását és dysuriás panaszokat láttunk. Kontroll koponya-MR vizsgálatai gyakorlatilag változatlanok, a sugárkezelést a beteg nem vállalta. **Következtetés:** Feltehetően a koponyatrauma során kialakult tumorapoplexia vezetett ehhez a szokatlan anatómiai helyzethez, mely a beteg diagnózisának felállítását aka-

dályozta, további kezelését nehezíti, így sajnos életkilátásait rontja. A beteg gyógyszeres kezelését alternatíva hiányában folytatjuk.

Humán szemizom elleni autoantitestek hatása a 2. típusú 5'-dehidrogenáz enzim aktivitására hyperthyreoid Graves-ophthalmopathiában

Molnár Ildikó, Somogyiné Vári Éva

Endomed Debrecen Kft., Debrecen

A szemizomzat részvétele Graves-ophthalmopathiában igen gyakori. A 2. típusú 5'-dehidrogenáz (DIO2) enzim nemcsak a pajzsmirigyben, hanem a vázizomzatban is kimutatható, és fontos szerepet tölt be fejlődésében és regenerációjában. A DIO2 feladata az intracelluláris T_3 -szint fenntartása és biztosítása $T_4 \rightarrow T_3$ konverzióval. Graves-ophthalmopathiában vizsgáltuk a szemizom elleni autoantitestek hatását a DIO2 enzim aktivitására. 32 hyperthyreoid Graves-kóros betegnél (ebből 20 volt ophthalmopathiás, átlagéletkor 36 ± 13 év, 27 nő és 5 férfi) végeztünk ELISA-vizsgálattal humán szemizommembrán (SzeiM) és -citoszol (SzeiC) frakciók elleni IgG, IgA és IgM izotípusú antitest méréseket. Minden esetben végeztünk pajzsmirigyhormon (TSH, FT_4 -, FT_3 -) és ellenanyag-vizsgálatokat (peroxidáz, tireoglobulin és TSH-receptor antitestek). A DIO2 enzimaktivitás mérések pajzsmirigy-, vázizom- és szemizomcitoszol-frakciókban ^{125}I - T_4 izotóppal történtek. SzeiM-IgG és SzeiC-IgG antitestek előfordulása emelkedett DIO2-aktivitással társult mind a három szöveti frakcióban [szemizom DIO2 esetében: $2,45 \pm 1,83$ vs. $22,21 \pm 23,96$ pmol/mg/min, $P < 0,01$ SzeiM-IgG-nél ($n = 6$), és $6,88 \pm 9,62$ vs. $26,76 \pm 23,86$ pmol/mg/min, $P < 0,02$ SzeiC-IgG-nél ($n = 2$)]. SzeiC-IgM antitestek előfordulása alacsonyabb DIO2-aktivitással társult mind a három szöveti frakcióban az ophthalmopathiás ($n = 8$) betegeknél szemben a nem ophthalmopathiás értékekkel ($n = 3$) [szemizom DIO2 esetében: $3,46 \pm 3,18$ vs. $10,1 \pm 4,73$ pmol/mg/min, $P < 0,02$]. Mind a három szöveti frakció DIO2-enzimaktivitása pozitív korrelációt mutatott a SzeiM-IgG és SzeiC-IgG antitestekkel [szemizom DIO2 esetében: $P < 0,0001$, $r = 0,7714$ SzeiM-IgG-nél, és $P < 0,001$, $r = 0,595$ SzeiC-IgG-nél]. A szöveti DIO2 enzimaktivitások negatívan korreláltak az FT_3 -értékekkel [szemizom DIO2 esetében: $P < 0,01$, $r = -0,496$]. Megállapítható, hogy a SzeiM-IgG és SzeiC-IgG antitestek emelik, míg a SzeiC-IgM antitestek csökkentik a pajzsmirigy-, váz- és szemizomfrakciók DIO2aktivitását. A szemizom elleni antitestek hozzájárulhatnak a szemizom-megvastagodás kialakulásához Graves-ophthalmopathiában.

PCOS adrenalis androgén emelkedéssel – egy külön csoport?

Molnár Zsuzsanna¹, Papp Éva Katinka², Deli Tamás², Kappelmayer János¹, Jakab Attila²

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet, Debrecen;

²Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Debrecen

Bevezetés: A polycystás ovarium szindróma (PCOS) a nők leggyakoribb endokrin betegsége, melyre jellemző, hogy nemcsak specifikus endokrin, hanem metabolikus laboreltérésekkel is jár. A PCOS-es betegek 20–30%-ánál található adrenalis androgén emelkedés, mely elsősorban a DHEAS-szint-emelkedéssel definiálható. Irodalmi adatok felvetik az adrenalis és ovarialis hyperandrogenismus elkülönítésének szükségességét. **Célkutatás:** PCOS betegcsoportban vizsgáltuk az adrenalis androgének, illetve az ovarialis androgének kapcsolatát klinikai, laboratóriumi jellemzőkkel. **Módszerek:** A Debreceni Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézetében végzett hormonmeghatározások eredményeit, illetve a Debreceni Egyetem, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Endokrinológiai Szakrendelésén kezelt PCOS-es betegek klinikai adatait elemeztük retrospektív módon. **Eredmények:** Összesen 84 PCOS-es beteg klinikai és laboratóriumi jellemzőit elemeztük vizsgálatunkban. A betegek átlagéletkora 26 év, átlagos BMI 29,9 volt. A betegek 50%-ának volt 30-as feletti a BMI-je. A tesztoszteronszint 7%-ukban ($n = 6$), az androsztendionszint 57%-ukban ($n = 48$), a DEAS-szint 22,6%-ukban ($n = 19$), a tesztoszteron- és DHEAS-szint együtt pedig 1%-ukban ($n = 1$) volt a referenciatartománynál magasabb, 16 esetben nem volt laboratóriumi hyperandrogenismus. Emelkedett és referenciatartományban lévő DHEAS-szintű csoportokat képeztünk. A két csoport klinikai és laboratóriumi jellemzői között statisztikailag szignifikáns eltérést az LH-szintekben találtunk. Nem találtunk eltérést a két csoport között BMI-ben, menarche korában, androsztendion-, tesztoszteronszintben. A rotterdami kritériumrendszer alapján felállított 4 fenotípus közül az A és B fenotípus egyenlő megoszlást mutatott az emelkedett DHEAS- és normál DHEAS-szintű csoportokban (53% vs. 51%, 26% vs. 22%), míg a C fenotípus az emelkedett DHEAS-szint esetén gyakoribb volt (16% vs. 5%), ennek megfelelően a hyperandrogen tünetekkel nem bíró betegek előfordulása ritkább volt (5% vs. 23%). A betegek 90%-ának volt OGTT-vel végzett inzulinszint-meghatározás alapján inzulinrezisztenciája az adrenalis hyperandrogen csoportban, míg a normál DHEAS-szintű betegek között ez az arány 78%-os volt. **Következtetés:** A PCOS a leggyakoribb androgén túlsúllyal jellemezhető betegség. A cardiovascularis rizikó és a metabolikus eltérések nem minden fenotípusban egyformák. A hyperandrogenismus eredetének

tisztázása nemcsak a differenciáldiagnózisban nélkülözhetetlen, hanem a betegek gondozásának szempontjából is. További nagy esetszámú, prospektív vizsgálatok, illetve életkor- és betegcsoport-specifikus laboratóriumi referenciatartományok megállapítása lenne az ideális a PCOS betegek klasszifikációja szempontjából.

Pajzsmirigygöb aspirátumának hormonvizsgálata egy hypercalcaemiás betegben

Nagy Géza¹, Tőke Judit¹, Somorácz Áron²,
Sármán Beatrix¹, Tóth Miklós¹

¹*Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest;* ²*Semmelweis Egyetem II. Sz. Patológiai Intézet Budapest*

Primer hyperparathyreosis háttérben viszonylag ritkán, kevesebb, mint az esetek 1%-ában diagnosztizálnak mellékpajzsmirigy-carcinómát. A malignomák okozta hyperparathyreosisos esetek klinikumára jellemző többek között a súlyos hypercalcaemia, a normálérték akár ötszörösét meghaladó parathormonszint, a súlyos osteoporosis és a veseelégtelenség. Az esetek közel kétharmadában nyirokcsomó- vagy távoli áttétek már a diagnózis felállításának pillanatában észlelhetők, melyek gyakran rossz prognózist jeleznek. **Esetismertetés:** A szerzők egy 55 éves nő esetét mutatják be, akinél ismétlődő súlyos akut pancreatitis háttérben primer hyperparathyreosis és következményes hypercalcaemia volt véleményezhető. Szokatlanul magas szérumcalcium- és parathormonértékei felvetették mellékpajzsmirigy-carcinoma fennállásának lehetőségét. Képalkotó vizsgálatok (nyaki ultrahang, Tc-99m-sestamibi-szcintigráfia, később FDG-PET) a pajzsmirigy jobb lebenyében, valamint a tüdő jobb felső lebenyében észleltek malignitásra gyanús képletet, melyek a parathyreoidacarcinoma gyanúját tovább erősítették. A pajzsmirigyben észlelt göb aspirációs citológiai vizsgálata nem volt informatív, ugyanakkor az aspiráció során nyert szivadék hormonvizsgálata egyértelműen igazolta a göb mellékpajzsmirigy-eredetét. A daganat műtéti eltávolítását követő szövettani vizsgálat alátámasztotta a klinikai kép alapján felvetett mellékpajzsmirigy-carcinoma diagnózisát. Nyaki nyirokcsomóátvételt nem volt észlelhető. A tüdőben látott elváltozás később adenocarcinomának bizonyult. Posztoperatív laborvizsgálatok alapján a beteg hyperparathyreosisa megszűnt. **Következtetés:** Az eset külön érdekessége, hogy a klinikumot ebben az esetben nem az egyébként rutin eljárásnak számító FNAB citológiai, hanem a tumorból nyert szivadék hormonvizsgálata támasztotta alá. A típusos primer hyperparathyreosisos esetektől eltérő klinikum időben történő felismerése elősegítheti a mellékpajzsmirigy-carcinoma diagnózisának korai felállítását. Az időben felismert betegség esetében nagyobb az esély a sikeres kuratív megoldásra, melynek jelen esetbemutatója is szép példája.

Macroprolactinaemia jelentősége

Nagy Rita¹, Elekes Sarolta², Lancz Andrea¹,
Varga Bence¹, Fata Emőke¹, Varga Diana¹,
Koller Kinga¹, Ignác Ágnes¹, Ágota Katalin¹,
Gergely Melinda¹, Toldy Erzsébet², Lőcsei Zoltán¹.

¹*Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Általános Belgyógyászat, Szombathely;*

²*Pécsi Tudományegyetem, ETK, Diagnosztikai Tanszék, Szombathely*

A macroprolactinaemia (MPRL) előfordulási gyakorisága a 2. generációs prolactin (PRL) assay-k megjelenése óta csökkent. Mivel a macroprolactin kevésbé okoz tüneteket, ezért segít, ha a labor a PRL-visszanyerési %-ot (PRL%: <40–70%) és a PEG-kezelést követő PRL-szintet is közli. A tényleges hyperprolactinaemia (t-HPRL) esetében, amennyiben a PEG-kezelést követően magas marad a PRL-szint és alacsony a PRL%, akkor a tényleges hyperprolactinaemia mellett macroprolactinaemia (t-HPRL + MPRL) is fennáll. **Vizsgálatunk célja** volt, hogy felmérjük a magas PRL-szintű mintákban két 2. generációs immunoassay (CLMA, ECLMA) és a PEG-precipitáció alkalmazásával a MPRL két típusának előfordulását, eltérő klinikai szituációkban. **Módszer:** 1295 hyperprolactinaemiás beteg esetében (1180 nő: 33 ± 10 év, 115 férfi, 39 ± 12 év) regisztráltuk a HPRL vezető tüneteit, MR-leletet, PRL-szekréciót befolyásoló gyógyszerszedést, PCOS, hypothyreosis, graviditás, vese- és májelégtelenség, autoimmun szindrómák előfordulását. Macroprolactinaemiát 60 alatti PRL%-nál véleményeztünk. **Eredmények:** MPRL gyakrabban igazolódott CLMA módszerrel (33% vs. 7%), mint ECLMA-val. Összességében vizsgálva 10%-ban fordult elő MPRL és 19%-ban t-HPRL + MPRL együttesen. Hypothyreosisban 12%-os volt az MPRL gyakorisága. A fogamzásgátlók, antipszichotikumok, antidepresszánsok szedése során főként t-HPRL-t észleltünk. Izolált MPRL esetén a 22 MRI-leletből 16 negatív volt, microadenoma 6 esetben fordult elő. **Következtetés:** Hazánkban jelenleg a leggyakrabban alkalmazott két módszer közötti nagy különbség felhívja a figyelmet arra, hogy a macroprolactin iránt fokozott keresztreakciót mutató módszereknél a HPRL differenciáldiagnosztikáját továbbra is a laboratóriumban kell megkezelni. Mivel a t-HPRL + MPRL együttes előfordulása közel 20%, így a lelet értékelésénél elsősorban a PEG-kezelést követő PRL-szinteket kell figyelembe venni, nem csak a PRL%-ot.

A glükokortikoidreceptor β -izofорма hatása a szteroidtermelésre humán mellékvesekéreg (H295R) sejtvonalon

Nagy Zsolt^{1,2}, Karvaly Gellért^{2,3,4}, Márta Alexa¹, Rácz Károly^{1,4,5}, Patócs Attila^{2,3,4}

¹Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinika, Budapest; ²Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem „Lendület” Örökletes Endokrin Daganatok Kutatócsoport, Budapest; ³Semmelweis Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet, Budapest; ⁴Bionika Innovációs Központ, Budapest; ⁵Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

Bevezetés: A mellékvesekéreg felelős számos létfontosságú szteroidhormon bioszintéziséért. A mellékvesekéregben kimutathatók a glükokortikoidreceptor α - és β izoformái (GR α , GR β), melyek expressziója eltérő az ép és daganatos mellékvesekéregben, és kortizolt termelő mellékvesekéreg-adenomákban a GR β izoforma nagyobb mennyiségben van jelen. A közelmúltban igazolták, hogy humán mellékvesekéreg (H295R) sejtvonalban a glükokortikoidok autokrin módon képesek szabályozni a szteroidok termelését. **Célkitűzés:** A GR β izoformának a szteroidhormonok termelésében betöltött szerepének elemzése H295R sejtvonalban. **Módszerek:** H295R sejteket GR β -t overexpresszáló vagy üres plazmiddal transzfektáltunk Lipofectamine 3000 segítségével. A génexpresszió mérését TaqMan assay-vel, kvantitatív Real-Time PCR módszerrel végeztük. A szteroidhormonok meghatározása a sejtes felülúszóból tömegspektrometriával történt. **Eredmények:** GR β -túltermelés hatására több, a szteroidszintézisben szerepet játszó gén (*StAR*, *CYP11A1*, *CYP17A1*, *POR*) transzkripciója lecsökkent a kontroll vektorral transzfektált sejtekhez képest. A GR β -t overexpresszáló sejtek felülúszójában szignifikánsan alacsonyabb 11-deoxikortizol-, androsztendion- és dehidroepiandrosteron-szulfát-szinteket mértünk, míg a 11-deoxikortikoszteron szintje megemelkedett. Feltételezhető, hogy ezek a változások döntően a 17-hidroxiláz/17,20-liáz enzim gátlásával függték össze. **Következtetés:** A GR β izoforma túltermelése feltehetően a szteroidszintézisben szerepet játszó gének transzkripciójának gátlásán keresztül gátolta a legtöbb kortikoszteroid bioszintézisét. A GR β izoforma további vizsgálata új támadáspontot tárhat fel a mellékvesekéreg fokozott szteroidtermelése következtében kialakuló kórképek kezelését célzó gyógyszerfejlesztésben.

A glükokortikoidreceptor izoformák hatása a cirkadián órára humán mellékvesekéreg (H295R) sejtvonalon

Nagy Zsolt^{1,2}, Márta Alexa¹, Butz Henriett³, Likó István², Rácz Károly^{1,3}, Patócs Attila^{2,4}

¹Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest; ²Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem „Lendület” Örökletes Endokrin Daganatok Kutatócsoport, Budapest; ³Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest; ⁴Semmelweis Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézet, Budapest

Bevezetés: A cirkadián ritmus megközelítőleg 24 órás periodicitást mutató biológiai aktivitás változás, aminek szerepe van az élettani, a biokémiai, illetve viselkedésbeli változás szabályozásában. A perifériás óra számos gén cirkadián mintázatú expresszióját szabályozza, mely szoros neurológiai, metabolikus, illetve hormonális kontroll alatt áll. **Célkitűzés:** Kutatásunk célja volt megvizsgálni azt, hogy H295R sejtvonalban indukálható-e a perifériás cirkadián óra, illetve, hogy a glükokortikoidreceptor (GR) izoformáknak van-e szerepe az óragének szabályozásában. **Módszerek:** A cirkadián óra indukcióját 24 órás szérumeheztesítés majd 2 órás szérumsokk alkalmazásával vizsgáltuk. A glükokortikoidreceptoron keresztül történő hatás vizsgálatára, 24 órás szérumeheztesítés után a sejteket vivőanyaggal, dexametazonnal, dexametazonnal és mifepristonnal (RU486), illetve kizárólag RU486-tal kezeltük. Kísérleteink egy részét GR β izoformával tranziensen transzfektált sejteken is elvégeztük. A mintákból történt teljes RNS-izolációt és reverz transzkripciót követően valós idejű (real-time) kvantitatív PCR-rel vizsgáltuk a *PER1*, *PER2*, *CRY1*, *NR1D1* és *ARNTL* óragének expressziójának változását. Minden mérést 3 párhuzamos biológiai mintán végeztünk. **Eredmények:** Eredményeink azt mutatják, hogy szérumsokkot követően a *PER1*, *PER2*, *NR1D1* és *ARNTL* gének expressziója ritmikus ingadozást mutatott. Érdekes módon a sejtekben vivőanyag-kezelést követően is az óragének ritmikus ingadozása jelent meg, mely a GR gátlása esetén nem volt megfigyelhető. Dexametasonkezelés hatására a *PER1* génben gyors és GR-függő válasz indukálódott, mely során ritmusa megváltozott, és expressziója emelkedett. GR-aktiváció hatására a *PER2*- és *CRY1*-szintek emelkedtek, továbbá a *PER2* génben fázistolódást is megfigyeltünk. Ezzel ellentétben az *NR1D1* expressziója 6 óra elteltével csökkent. A GR β izoformának önmagában nem volt transzkripciós hatása az óragének expressziójára, azonban kivédte a GR-gátló hatását az *NR1D1* esetében. **Következtetés:** Összegezve, eredményeink azt mutatják, hogy a humán mellékvesekéreg sejtvonal rendelkezik perifériás cirkadián órával, és az óragének expressziója glükokortikoid kontroll alatt áll.

PACAP-expresszió vizsgálata ép és tumoros pajzsmirigyszövetben

Nagy Zsuzsanna¹, Bárdosi Sebastian³,
Bárdosi Attila³, Reglódi Dóra²

¹Pécsi Tudományegyetem II. Sz. Belgyógyászati
Klinika és Nephrológiai Centrum, Pécs; ²Pécsi
Tudományegyetem Anatómia Intézet, Magyar
Tudományos Akadémia – Pécsi Tudományegyetem
Lendület PACAP Kutatócsoport, Pécs; ³Jacob Henle
Institut Heidelberg, Pathologie und Neuropathologie,
Germany

Bevezetés: A pituitary adenylate cyclase activating polypeptid (PACAP) a VIP-szekretin-glukagon családba tartozó polipeptid, melyet először hypothalamusból izoláltak. Elsősorban állatkísérletes modellekből ismerjük a PACAP élettani hatásait (pl. neuroprotektív, citoprotektív hatás). A PACAP jelenlétét kimutatták több emberi szervben is (pl. agyban, placentában, számos endokrin mirigyben), de kevés adatunk van a PACAP expressziójáról pajzsmirigyszövetben. **Beteggek és módszer:** A PACAP expresszióját 6 papillaris pajzsmirigyrák miatt total vagy subtotal thyreoidectomián átesett beteg pajzsmirigyszövetén vizsgáltuk, anti-PACAP és anti-PAC1-receptor antitestet alkalmazva standard immunhisztológiai módszerrel. A különböző szöveti struktúrák (pl. follicularis epithelsejt, kolloid, tumorszövet) festődési különbségét szemikvantitatív módszerrel hasonlítottuk a tumorszövet festődéséhez (0: negatív, +: enyhe, ++: közepes, +++: erős). **Eredmények:** Eltérést találtunk a tumoros betegek ép pajzsmirigy- és papillaris tumoros szövetének PACAP-expressziójában. Az inaktív follicularis sejtek enyhe immunhisztológiai aktivitást mutattak, míg az aktív folliculusokban közepes és erős festődés volt látható. Tumorszövetben a kolloid hiányzott, vagy alig észlelhető volt, a tumorsejtek apicalis felszínén vékony, erősen immunpozitív festődést figyeltünk meg. Az erősen PACAP immunpozitív sejtek aránya nagyobb volt tumorszövet esetén, mint normális pajzsmirigyszövetben. A PACAP expressziója nem mutatott korrelációt a tumor stádiumával. **Következtetés:** A humán minták vizsgálata lehetőséget nyújt arra, hogy a klinikum oldaláról megközelítve ismerjük meg a PACAP élettani szerepét a hormonális szabályozásban, az endokrin rendszer működésében. A PACAP expressziója korrelációt mutat a szekréciós aktivitással normál pajzsmirigyszövetben. Tumoros transzformáció esetén a PACAP immunhisztológiai aktivitása megváltozik, az erősen festődő sejtek száma nagyobb. Összegezve elmondhatjuk, hogy a PACAP szerepet játszhat a pajzsmirigyhormonok szekréciójának szabályozásában és tumorszövetben expressziója megváltozik. Támogatók: PTE-MTA „Lendület” Program, OTKA K104984.

A trijodthyronin- (T3-) pótlás elméleti és gyakorlati kérdései hypothyreosisban

Naszódy Péter

Bács-Kiskun Megyei Kórház, Endokrin Szakrendelés,
Kecskemét

Hypothyreosisban a szövetek megfelelő pajzsmirigyhormon-ellátottsága külső pótlás segítségével érhető el. A thyroxin (T4) kedvezőbb metabolizmusa miatt a T4-pótlás az elsődlegesen választandó kezelési út. A sejtmagba azonban csak a T3 tud hatékonyan bejutni, ezért a szövetek pajzsmirigyhormon-ellátottsága elsősorban az intracelluláris T3-szint függvénye. Fiziológiai körülmények között a megfelelő mennyiségű T4-készletből elegendő T3 képződik, akár még total thyreoidectomia után is, amikor a szubsztitúció T4-pótlással történik. Bizonyos esetekben azonban a vér megfelelő T4-tartalma ellenére sem áll rendelkezésre elegendő intracelluláris T3-készlet. Ennek hátterében leggyakrabban a dejodináz enzimek működésének zavarai állhatnak, melyek egyébként is eltérően viselkednek az agyban, illetve a perifériás szövetekben. Ezekben az esetekben általában önmagában a T4-pótlással nem érhető el a szövetek elégséges pajzsmirigyhormon-ellátottsága. A szerző 183 beteg adatait elemezte. A hypothyreosis miatt gondozott betegek 8%-ánál merült fel a T3-pótlás szükségessége, és ezen betegek 89%-ánál volt eredményes a T3-kezelés. A T3-pótlás igénye akkor merült fel, amikor a maximálisra feltitrált dózisu T4-pótlás mellett sem szűntek meg a hypothyreosis tünetei (átlagosan 6 reziduális tünet volt észlelhető). A T3-kezelés megkezdése előtt mért TSH-értékek átlaga 0,35 mU/l volt. A vizsgálatba bevont betegek közel 99%-a kombinációban kapta a T3-pótlást. A pótlás során a T4/T3 dózisarány igen szélsőséges szórást mutatott (2–14). A kezelést csak egyénre szabottan lehetett beállítani, nem volt előre meghatározható a T3-pótlás szükséges dózisa és a T4-hez való aránya sem. Mindezek alapján a fix kombinációs készítmények általában nem alkalmasak a szubsztitúcióra. A legkisebb alkalmazott trijodthyronin dózis 6,25 µg volt, a legnagyobb 75 µg naponta.

A GNAS gén egy új, mozaikos, szomatikus, rövid deléciója egy McCune–Albright-szindrómás fiúbetegben

Nyirő Gábor¹, Grolmusz Vince Kornél²,
Luczay Andre³, Patócs Attila⁴

¹Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest; ²Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest; ³Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest; ⁴Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem, Lendület Örökletes Endokrin Daganatok Kutatócsoport, Budapest

Bevezetés: A McCune–Albright-szindrómát a GNAS génben az egyedfejlődés posztzigotikus stádiumában létrejövő, mozaikos genetikai változások okozzák. Ez a gén a stimuláló G-fehérje alfa-alegységét kódolja, mutációja számos endokrin szerv túlműködését okozhatja. A McCune–Albright-szindróma ritka betegség, becsült prevalenciája 1/100 000 és 1/1 000 000 közé esik, változatos klinikai tünetei közül a legfontosabbak a csontdeformitások, a hyperthyreosis, a hyperpigmentált bőrelváltozások (café au lait foltok) és a korai pubertás. **Esetleírás:** Egy ötéves, pubertás praecox miatt endokrin gondozás alatt álló fiúbetegnél a herékben talált terimék biopsziája Leydig-sejtes tumort igazolt. A tumorboard döntése alapján a herék megkímélése mellett, a bal heréből 6 db, a jobból 2 db, 2–20 mm-es fekete, tumoros, kemény gócot távolítottak el. A gyermek MR-vizsgálata során a csontrendszer több területén jelentkező MR-jelváltozás felvetette a többszörös csontmetasztázisok jelenlétének lehetőségét, ezért csontbiopsziát is végeztek. **Célkitűzés:** A here tumorszövetből kiindulva molekuláris genetikai vizsgálatot végeztünk a McCune–Albright-szindróma hátterében álló GNAS gén mutációinak felderítésére. **Anyag és módszer:** A posztoperatív tumorszövetből genomi DNS-t izoláltunk. A GNAS gén kódoló exonjait specifikus PCR-reakcióval amplifikáltuk, és Sanger-módszerrel direkt szekvenáltuk. A kapott szekvenciadatokat a gén referenciaszekvenciájával hasonlítottuk össze. **Eredmények:** A GNAS gén második kódoló exonjában 6bp-os, in frame, rövid deléció (c.2106_2111delGATGAG, p.MET703_ARG704del) igazolódott. Az elváltozás mozaikos formában, kb 25–30%-ban jelentkezett a vizsgált mintában. **Következtetések:** A klinikai tünetek megegyeznek a McCune–Albright-szindrómában leírtakkal, a GNAS génben igazolt deléció, két aminosav kiesése módosíthatja a Gs α alegység működését, a hormon-receptor komplex működését. A tünetek súlyosságát befolyásolhatja a mozaikosság foka és a szövetspecifikus imprinting is.

Basedow–Graves-kóros beteg kezelése kapcsán fellépő súlyos necrotizáló vasculitis

Oláh Erika, Tóth János, Gurzó Mihály

Bács-Kiskun Megyei Kórház, Kecskemét

Bevezetés: A vasculitis az érfal olyan immunológiai mechanizmus következtében létrejövő gyulladásos elváltozása, amely az érfal szerkezeti károsodásához, következményes vérzéshez vagy a lumen elzáródásával ischaemiához és necrosishoz vezethet. Felléphet primeren (ilyenkor a pontos kiváltó ok nem ismert) vagy szekunder formában: szisztémás autoimmun betegségekhez, tumorokhoz, infekcióhoz társultan, illetve gyógyszerek indukáló hatása révén. **Esetismertetés:** A 37 éves nőbeteg felvételére gyengeség, melaena, fogyás, pancytopenia miatt került sor. A vizsgálati eredmények anaemia perniciosát és florid hyperthyreosist igazoltak. Anaemia perniciosa miatt szuszbtitúció indult, thyreotoxicosis miatt kezdetben thiamazol, majd domináns T3-toxicosis miatt propylthiouracil-, valamint methylprednisolonterápiát kezdtünk. A 31 hónapig tartó thyreostaticus kezelés felfüggesztése után 8 hónappal hyperthyreosisa recidivált. Definitív megoldásként – jódos előkészítésben – műtét mellett döntöttünk. Légúti infekció gyanúját keltő panaszok, valamint klinikailag súlyos generalizált vasculitisnek megfelelő bőrtünetek miatt a tervezett műtetre nem került sor. Bőrbíopszia a felvetődött diagnózist nem támasztotta alá. A thyreostaticum felfüggesztését követően a hyperthyreosis kiújult. A korábbiakhoz hasonló okokból a műtét ismét meghiúsult. A megismételt bőrbíopszia a klinikailag újból felmerült necrotizáló vasculitis gyanúját megerősítette. Kiváltó ágensként első sorban a mindkét alkalommal alkalmazott amoxicillin-klavulánsav vagy diclofenac szerepe vetődött fel, viszont az elvégzett vizsgálatok kóroki szerepüket elvetették. Az epicutan teszt és a lymphocytranszformációs teszt kálium-jodid-érzékenységet igazoltak. A pajzsmirigyműtetre jódos előkészítés nélkül 2015 novemberében került sor szövödménymentesen. **Következtetések:** A Basedow–Graves-kóros betegek kezelése során fellépő necrotizáló vasculitis igen ritka, gyakran súlyos állapotot eredményező szövödmény. Az irodalmi közlések főként a thionamidkezeléssel összefüggésbe hozható vasculitisekkel foglalkoznak. Esetünk tanulsága, hogy pajzsmirigyműtetek jódos előkészítése kapcsán fellépő bőrtünetek esetén gondolnunk kell necrotizáló vasculitis lehetőségére is.

A PCOS jellemző fenotípusai a Debreceni Nőgyógyászati Klinika beteganyagában

Papp Éva Katinka¹, Molnár Zsuzsanna², Deli Tamás¹, Jakab Attila¹

¹Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Debrecen;

²Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet, Debrecen

Bevezetés: A polycystás ovarium szindróma (PCOS) a nők leggyakoribb endokrin betegsége, széles spektrumú klinikai tünetekkel és endokrin, metabolikus labor-eltérésekkel rendelkező, multifaktoriális etiológiájú kórkép. A diagnózis alapja a Rotterdami Konszenzus (2003): anovuláció (A), klinikai vagy laboratóriumi hiperandrogenizmus (HA), ovariumok polycystás ultrahang képe (PCO), melyekből kettőnek kell teljesülnie. Négy fenotípusa van: A: HA + A + PCO, B: HA + A, C: HA + PCO, D: A + PCO. **Célkitűzés:** A PCOS rotterdami fenotípusok klinikai és laboratóriumi értékeinek összehasonlító elemzése. **Módszerek:** A DEKK Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Endokrinológiai Szakrendelésén kezelt PCOS-es betegek (N = 100) adatainak retrospektív feldolgozása. **Eredmények:** A 100 beteg fenotípus szerinti megoszlása: A: N = 53 (átlagéletkor: $25,7 \pm 5$), B: N = 24 ($24,8 \pm 8$), C: N = 6 ($23,7 \pm 3,7$), D: N = 17 ($27,2 \pm 6,5$). Menarche korban nem volt különbség, reguláris ciklusok csak a C típusban voltak. Hiperandrogén tünetek az A típus 94%-ában, B 79%-ában, C 50%-ában jelentkeztek, a D típusban nem. A BMI mindenütt emelkedett (átlag 29), leginkább az A és D típusban. FSH-érték normális volt, de az LH normogonadotrop tartományban kifejezetten emelkedett az A és D típusban, ahogy az LH/FSH arány is (1,86, ill. 1,72). Legmagasabb ovarialis androgén (T, And) hormon szintet az A típus, adrenalist (DHEAS, 17OHP) az A és C típus mutat, a B típusban mérsékelten a T, D-ben egyik sem emelkedett. Az SHBG-szint mindenütt alacsony, főleg a B típusban. IR a D típusban a leggyakoribb (47%), legritkább a C-ben (17%). **Következtetés:** Ha a rotterdami feltételek mind teljesülnek, kialakul a PCOS A típusa. Ha az UH-s PCO-kép nincs jelen (B), akkor a hirsutismushoz ovarialis androgén emelkedés és alacsony SHBG társul, de IR nem jellemző, mely ovarialis eredetű HA-ra utal. Ha ovulációk vannak UH-s PCO-kép ellenére (C), a viszonylag alacsonyabb BMI és IR arány, magas DHEAS-, 17OHP-szintek felvetik az adrenalis cortex kóroki szerepét. HA nélküli PCOS-ben (D) magas a BMI és gyakori az IR, ez az elhízás etiológiáján alapuló fenotípus. Ha több tényező együttesen jelentkezik (elhízás, IR, alacsony SHBG, adrenalis androgén tútermelés) kialakul a PCOS súlyos „A” formája.

RUNX2 gén és SHOX gén mutáció együttes előfordulása cleidocranialis dysplasiában

Perge Pál¹, Nyíró Gábor², Csákváry Violetta³, Szabó László³, Oroszlán György³, Erhardt Éva⁴, Patócs Attila^{2,5}

¹Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest; ²Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest; ³Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Szombathely; ⁴Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Gyermekgyógyászati Klinika, Pécs; ⁵Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem Lendület Örökletes Endokrin Daganatok Kutatócsoport, Budapest

Bevezetés: A ritka, autoszomális domináns módon öröklődő cleidocranialis dysplasiára a kulcscsont-hypoplasia vagy -aplasia, késői csontosodás, különösen a koponyavarratok és csípőcsont esetén, fogazati anomáliák, scoliosis és alacsonynövés jellemző. Az esetek közel felében spontán mutáció fordul elő. **Esetleírás:** A 19 éves nőbetegnél extrém mértékű nanosomia mellett kiugró homlokcsont, besüppedt orrgyök, gótikus szápad, hipermobilis, rendellenesen addukálható vállak, álláló scapula, pectus excavatum, scoliosis emelhető ki. Anamnéziséből kiemelhető a nagykatacs késői záródása, illetve az elhúzódó fogváltás. A beteg családjában hasonló csontrendszeri eltérések nem igazolódtak. Ismert genetikai háttér: A betegnél az extrém alacsonynövés miatt SHOX gén genetikai vizsgálata történt multiplex ligációs próba amplifikáció (MLPA) technikával, ami kimutatta az 1-es és 4-es exonok közötti régiójának heterozigóta delécióját. **Célkitűzések:** A RUNX transzkripciós faktor családba tartozó RUNX2 gén felelős az osteoblastdifferenciációért, mutációi okozhatnak csontfejlődési rendellenességeket és asszociálódnak a cleidocranialis dysplasiával. Esetünkben felmerült a RUNX2 gendefektus lehetősége, ami indokolta a molekuláris genetikai vizsgálat elvégzését. **Anyagok és módszerek:** A beteg perifériás véréből izolált DNS-t a RUNX2 gén kódoló exonjaira tervezett primerekkel PCR-amplifikáltuk, majd Sanger-módszerrel szekvenáltuk. A kapott szekvenciákat összevetettük a gén ENSG00000124813 referencia-szekvenciájával. **Eredmények:** A RUNX2 gén 3-as exonjában egy új, 15 bp-os short in frame deléciót találtunk. Erre az exonra jellemző az ismert rövid inzerciók/deléciók jelenléte. **Következtetések:** A szakirodalomban még nem ismert olyan eset, hogy SHOX gén heterozigóta deléciója együtt fordult volna elő RUNX2 gén mutációval. Ugyanakkor, a RUNX2 gén a SHOX szabályozása alatt is áll, ami megmagyarázhatja a betegben kialakult tünetegyüttest és az eltérő fenotípust attól, ami a „csak” SHOX géneltérést mutató betegekben jelentkezik.

Mellékvesekéreg-carcinoma mitotankezelésével szerzett tapasztalataink

Reismann Péter¹, Huang Wenjing² (oh),
Iván Ramón² (oh), Szücs Nikolette¹,
Sármán Beatrix¹, Igaz Péter¹, Pusztai Péter¹,
Békési Gábor¹, Gláz Edit¹, Rác Károly¹, Tóth Miklós¹

¹Semmelweis Egyetem, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest; ²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Budapest

Bevezetés: A mitotan az inoperábilis vagy áttétet adó, illetve rekurráló mellékvesekéreg-carcinoma kezelésére indikált készítmény. „Ritka betegség gyógyszere” minősítéssel bír a daganat alacsony előfordulási gyakorisága miatt. A tapasztalatok összegyűjtése, feldolgozása és közzététele segíthet eme gyógyszeres kezelés minél jobb megismeréséhez. **Célkitűzés:** A SE II. Sz. Belgyógyászati Klinikáján kezelt mellékvesekéreg-carcinomás betegek klinikai jellemzőinek és a mitotankezelés gyakorlatának áttekintése. **Betegek és módszer:** 1974 és 2014 között kezelt 62 mellékvesekéreg-carcinomás beteg adatait retrospektív módon dolgoztuk fel. A mitotan vérszintjének meghatározása a „Lysosafe” (HRA Pharma) program keretében történt. **Eredmények:** A betegek átlagéletkora a diagnosztikus időpontjában 50,3 év volt. Hormontúltermelés 43 beteg esetében volt igazolható. Mitotankezelésben 33 beteg részesült. A mitotanterápia átlagos időtartalma 673 nap volt. 9 beteg életfogytiglan szedte a gyógyszert, 9 beteg a feldolgozás idején is mitotankezelés alatt állt. Mellékhatás miatt 2 betegnél kellett felfüggeszteni a kezelést. A terápia időtartalma alatt 14 betegnél jelentkezett gyógyszer mellékhatás, 7 esetben súlyos mellékhatás alakult ki, úgymint hepatopathia, toxicoderma, neurotoxicitás. A szer gastrointestinalis panaszokat és allergiás reakciókat is kiváltott. A terápia tartományt 13 beteg érte el, átlagosan 309 nap alatt, átlagosan 4,2 g napi dózis mellett. **Következtetések:** A mitotankoncentráció ismeretében a kezelés biztonságos, de a terápia tartomány eléréséhez szükséges idő elmarad az ajánlott és az irodalmi adatokhoz képest.

Familiáris medullaris pajzsmirigyrák megjelenése egy népes magyar családban

Sepp Krisztián¹, Soltész Dorina¹, Patócs Attila²,
Valkusz Zsuzsanna¹

¹Szegedi Tudományegyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Szeged; ²Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Bevezetés: A familiáris medullaris pajzsmirigyrák (FMTC) és a multiplex endokrin neoplasia (MEN) 2A szindróma a RET gén 10 és 11-es exonján bekövetkező csíravonal-mutáció következtében alakul ki. FMTC

vagy MEN 2A szindrómához vezethet még a RET gén 14-es exonján bekövetkező mutáció is. **Anyag és módszer:** Vizsgálatunkban az FMTC megjelenését tanulmányoztuk a RET gén 14-es exonján levő V804L mutáció és S836S polimorfizmus alapján egy népes magyar családban. Összesen 125 főt vizsgáltunk, amelynek során 15 betegről igazolódott, hogy a V804L mutációval, 5 páciensről pedig, hogy S836S polimorfizmussal rendelkezik. A genetikai pozitivitást mutatott páciensek és utódaik kalcitoninszint-mérésen is részt vettek. **Eredmények, megbeszélés:** a V804L mutációval rendelkezők közül magas kalcitoninszintet mértünk 7 beteg esetében. Közülük négynek volt műtétje is, további egy páciens esetén ez folyamatban van. Az S836S polimorfizmussal rendelkező öt személynél magas kalcitoninszint egy esetben sem volt mérhető. Eredményeink alapján a mutációval és polimorfizmussal rendelkező betegek esetében a medullaris pajzsmirigyrák előfordulása idősebb életkorban jellemző. **Következtetés:** Vizsgálataink során kiderült, hogy a V804L mutáció és a S836S polimorfizmus a legtöbb betegben alacsony rizikójú medullaris pajzsmirigyrákot okoz, nem agresszív betegségről van szó.

TSH-termelő hypophysisadenoma: esetismertetés

Sohár Gábor, Györkös Andrea, Gasztonyi Beáta

Zala Megyei Kórház Belgyógyászati Osztály,
Zalaegerszeg

A TSH-termelő hypophysisadenoma ritka kórkép, a hypophysisadenomák mintegy 0,5–2 százalékában fordul elő. Prevalenciája 1–2 beteg/millió lakos. A panaszmentes 41 éves nőbeteg centrális hyperthyreosisra utaló laboratóriumi eltérések miatt jelentkezett rendelésünkön. TSH-receptor-ellenes antitest szintje a normáltartományban volt, nyaki ultrahang nem mutatott eltérést. Laborkontrollt követően thiamasolkezelést kezdtünk, hypophysis-MRI történt, mely a chiasmát el nem érő hypophysis-macroadenomát igazolt. Hypophysis-hormonstátusz felmérése mérsékelt hyperprolactinaemiát mutatott. Tiroosztatisztikus kezelés mellett euthyreosist értünk el, majd 2015 októberében PTE Idegsebészeti Klinikán a hypophysistumor eltávolítása történt. Műtétet követően a thiamasol elhagyhatóvá vált, a hypophysisfunkció posztoperatív felmérése során hypopituitarismus nem igazolódott. A szövettani vizsgálat a tumor TSH-, FSH-, LH-receptor-pozitivitását mutatta. Az esetet a kórkép ritka előfordulása, illetve a kedvező terápiás válasz miatt tartottuk bemutatásra érdemesnek.

D-vitamin-ellátottság vizsgálata psoriasisban

Szabó Ágnes¹, Bátor Anna¹, Toldy Erzsébet^{2,3},
Telegdy Enikő¹

¹Markusovszky Egyetemi Oktatókórház
Bőrgyógyászati Osztály, Szombathely; ²Markusovszky
Egyetemi Oktatókórház Központi Laboratórium,
Szombathely; ³Pécsi Tudomány Egyetem, ETK,
Diagnosztikai Intézet, Pécs

Egyre több irodalmi adat támasztja alá a D-vitamin jelentőségét a skeletális megbetegedéseken túl, így többek között az idült gyulladásos, autoimmun kórképekben is. A keringő 25OHD szintjét elsősorban a bőrben az UVB sugárzás hatására keletkező D3-vitamin határozza meg. Az eddigi irodalmi adatok kevés figyelmet fordítottak a D-vitamin-ellátottság és a psoriasis közötti kapcsolatra, holott a psoriasis is egy krónikus, multifaktoriális, autoimmun gyulladásos betegség, amely nemcsak a bőrt érinti, hanem hatásmechanizmusa révén a szervezet egészére, így anyagcsere-folyamataira is jelentős hatással van. A szisztémás hatás mértéke függ a psoriasis súlyosságától, ill. a betegség fennállásának időtartamától is. **Vizsgálataink** során a psoriasisos betegek (N = 98; 51 ± 12 év; 52 nő, 50 férfi;) 25OHD-vitamin- és a D-vitamint kötő fehérjék (DBP és albumin) szintjét vizsgáltuk az érintett testfelület nagyságát és a bőrtünet súlyosságát meghatározó index (PASI) figyelembevételével. Monitoroztuk a biológiai terápia hatékonyságát, összevetve a D-vitamin-ellátottsággal és a korban és nemben illesztett egészséges esetek (kontroll csoport N = 97) D-vitamin-szintjével, valamint a terápiailag psoriasisos betegek (N = 18) D-vitamin-szintjével. **Eredményeink** szerint a psoriasisban szenvedő betegeknél szignifikánsan (p < 0,001) gyakrabban igazoltunk szuboptimális D-vitamin-ellátottságot (68% vs. 40%) és egyértelmű D-vitamin-hiányt (<50 nmol/l: 40% vs. 16%) a kontroll csoporthoz képest. A mért eredmények korreláltak a betegség súlyosságával (PASI index). Terápiaváltásra a szuboptimális D-vitamin-szinttel rendelkező betegek 81%-ánál volt szükség. **Következtetés:** kezdeti eredményeink felvetik, hogy a D-vitamin-szubsztitúció hozzájárulhat a megfelelő PASI csökkenés eléréséhez, és ezáltal növelheti a biológiai terápia hatékonyságát, és a kezelést költséghatékonyá is teheti. Mindezek felvetik, hogy a 25OHD-szint meghatározása a terápia monitorizálásában is szükségessé válhat a psoriasisos betegcsoportban.

Robertson-translocatio malformatiókkal, endokrin és anyagcserezavarokkal. Esetismertetés

Szántó Zsuzsanna¹, Kolcsár Melinda²,
Kun Imre Zoltán³

¹Marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyszerészeti
Egyetem, Endokrinológiai Tanszék, Marosvásárhely;
²Marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyszerészeti
Egyetem, Farmakológiai Tanszék, Marosvásárhely;
³Marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyszerészeti
Egyetem, Doktori Iskola, Marosvásárhely, Románia

A 19 éves nőbeteg családi anamnéziséből kiemeljük a túlsúlyos, 180 cm magas apát, valamint az alacsony, elhízott és pajzsmirigybeteg apai nagyanyját. Paciensünk 8 éves korában, pubertas praecox fellépte miatt, rövid ideig Dipherelin- és medroxioprogesteron-acetát-kezelésben részesült; tíz év múlva egy éven át tartó (feltehetően centrális) amenorrhoea következett be, és azóta is bradymenorrhoeás. Alacsonynövés (140 cm, -4,5 SD, enyhe IGF-1-csökkenéssel, parciális GH-hiány folytán) és android elhízás áll fenn (testtömeg: 72 kg; BMI: 36 kg/m², W/H = 102/114 = 0,89), a tarkón acanthosis nigricans. Magas LH/FSH aránya (2,2), kimutatott inzulinrezisztenciája PCOS-ra utal. Kékes sclerák, micrognathismus, ogiva palatina, fogtorlódás, alacsonyan tapadó fülkagylók, rövid nyak és acromiaria észlelhető. A csontfelvételek evidens hyperostosis mutattak ki, főleg a koponya (frontoparietalis rész) és a hosszú csontok (femur, tibia) szintjén, mely hypochrom, microcytaer anaemiával társul. A hypothalamus-hypophysis régió MRI-vizsgálata (a hyperostosis frontalison kívül) nem mutatott kóros elváltozást. Karyotypusa (perifériás lymphocytaiban vizsgálva) kizárta a Turner-mozaicizmust és a ritka (kb. 1–3/1000 újszülött) Robertson-translocatio leggyakoribb, kiegyensúlyozott formáját, a 45,XX,der(13;14)(q10,q10)-t mutatta ki. E kromoszómatranslocatio lényege, hogy a 13. és 14. kromoszómák a centroszóma közelében eltörnek, és két hosszú karjuk (q) egyetlen kromoszómává egyesül (derivative chromosome 13;14), míg a két rövid kar (p) idővel eltűnik. Klasszikus felfogás szerint, mivel a genetikai anyag meghatározó részét a hosszú karok tartalmazzák, e translocatio nem vezet a normális fenotípus megváltozására. Újabb adatok azonban azt bizonyítják, hogy a fenotípus is megváltozhat: az ismert gyakori infertilitási és abortushajlamon kívül leírtak hypogonadotrop hypogonadizmust, pubertas praecoxot, parciális GHD-t, idiopathiás alacsonynövést, sőt mentális retardációt és epilepsziát is. A mi esetünk is a fenotípus sokszínűségét bizonyítja.

Két eddig nem vizsgált SNP felelős a szérumban 25-OH-D-vitamin genetikai variabilitásának feléért egy, a környezeti hatásoktól függetlenített populációban

Szili Balázs¹, Bakos Bence¹, Szabó Boglárka¹, Horváth Péter¹, Tabák Gy. Ádám¹, Toldy Erzsébet², Lakatos Péter¹, Takács István¹

¹Semmelweis Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest; ²Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Laboratóriumi Medicina Intézet, Pécs

Bevezetés: a szérumban 25-OH-D-vitamin-szintet meghatározó genetikai tényezőkről kevés adat áll rendelkezésre, és az eredmények ellentmondásosak. Célunk egy olyan modellpopuláció létrehozása volt, amelynek D-vitamin-szintjét a környezeti tényezők nem befolyásolják, és ebben vizsgálni a teljes, szabad és biológiaiilag elérhető D-vitamin- (t-, f-, b-25OHD) szinteket meghatározó genetikai tényezőket. **Módszerek:** Mértük a t-25OHD-, a D-vitamin-kötőfehérje- és albuminszinteket egy a felnőtt magyar lakosságra reprezentatív 669 fős populáción. A b- és f-25OHD-szinteket számoltuk. Meghatároztuk a t-25OHD-szintet befolyásoló tényezőket: ezek a D-vitamin-szedés, a 40. szélességi foktól délre történő utazás és a szoláriumhasználat voltak. Az ezeknek kitett személyeket kizártuk. A fennmaradó modellpopulációban a D-vitamin-szinteket így csak az endogén D-vitamin-metabolizmus befolyásolta. A D-vitamin-receptor (VDR), D-vitamin-kötőfehérje (GC), 1,25-(OH)₂-D₃-24-OHase (CYP24A1) és NAD-szintetáz (NADSYN) gének vizsgált genetikai polimorfizmusait publikus adatbázisokból választottuk ki, tömegspektrométerrel mértük. **Eredmények:** A vizsgáltak közül öt SNP függött össze a t-25OHD-szinttel: (GC: rs222054, rs7041; CYP24A1: rs2762939, rs2762941; NADSYN1 rs7935125), de csak az rs7935125 befolyásolta az f-25OHD-t, míg a b-25OHD-t az rs2209314 (CYP24A1). Univariációs lineáris modellünkben a t-25OHD-szintek varianciájának 11%-áért az alábbi négy SNP felel: rs7935125, rs7041, rs222054 és rs2762941. A két, korábban nem közölt SNP (rs7935125, rs2762941) felel a variancia 6%-áért, azaz a genetikai hatás több mint feléért. **Következtetés:** Vizsgálatunkban egy, a magyar lakosságra reprezentatív, a környezeti hatásoktól a lehetőségekig függetlenített populációban a D-vitamin-anyagcserében szerepet játszó gének öt polimorfizmusa és a D-vitamin-szintek között mutattunk ki összefüggést, melyek a variancia 11%-áért felelősek. Két eddig nem vizsgált SNP felel a genetikai hatás több mint feléért.

Az anyai testtömeg terhesség eleji változása nem befolyásolja a terhességi cukorbetegség kialakulását

Szili-Janicsek Zsófia¹, Tanczer Tímea¹, Szabó Eszter², Domján Beatrix¹, Ferencz Viktória¹, Kerényi Zsuzsanna³, Péterfai Andrea³, Tabák Gy. Ádám^{1,4}

¹Semmelweis Egyetem ÁOK, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest, ²Szent Imre Kórház, Budapest, ³Tóth Ilona Egészségügyi Szolgálat, Budapest, ⁴University College London, Epidemiológiai és Népegészségtani Tanszék, London, Egyesült Királyság

Bevezetés: A terhesség elején mért testtömegindex (bBMI) a gesztációs diabétesz (GDM) fontos rizikó-faktora, azonban a terhesség első két trimesztere alatt bekövetkező BMI-változás hatása nem ismert. Vizsgálatunk hipotézise, hogy a cukorterhelésig bekövetkező BMI-változás (dBMI) pozitív összefüggésben áll a GDM kialakulásával. **Módszerek:** 2002–2005-ben a Szent Imre Kórházban 75 g-os OGTT-vel végzett populációs szűréseken $n = 5335$ terhes asszony vett részt. A résztvevők testtömegét az első terhességi viziten (6–8. terhességi hét) és az OGTT időpontjában (24–28. hét) is megmértük. A GDM diagnózisát mind a WHO-1999 ($n = 296$), mind a WHO-2014 kritériumok ($n = 648$) alapján meghatároztuk. Hierarchikus logisztikus regressziós modellekben vizsgáltuk a dBMI és a GDM kockázata közti összefüggést egyéb kovariánsok figyelembevételével, majd a bBMI-re igazítva. **Eredmények:** Életkoruk $29,3 \pm 4,22$ (SD) év volt, bBMI-jük $22,80 \pm 4,25$ kg/m²-ről az OGTT idejére $2,51 \pm 1,50$ kg/m²-rel emelkedett. A GDM terhesek testtömegnövekedése kisebb volt, mint a kontroll terheseké, illetve a bBMI és dBMI között is negatív korreláció igazolódott ($r = -0,21$, $p < 0,0001$). Univariációs tesztben a nagyobb BMI-növekedés látszólag védő hatású volt a WHO-2014 GDM kialakulása ellen (OR: 0,89, 95% CI: 0,84–0,94, $p < 0,001$), ami azonban teljesen megszűnt a kiindulási BMI figyelembevételét követően (OR: 0,97, 95% CI: 0,91–1,03, $p = 0,261$). Hasonlóan negatív (de gyengébb) összefüggést igazoltunk a WHO-1999 szerinti GDM és a dBMI között (OR: 0,91, 95% CI: 0,84–0,99, $p = 0,023$), ami szintén megszűnt a kiindulási BMI figyelembevételével (OR: 0,98, CI: 0,90–1,06, $p = 0,558$). **Következtetés:** Eredményeink arra utalnak, hogy a terhesség eleji BMI kockázattal növelő hatását érdemben nem befolyásolja a kora terhesség és a 2. trimeszter közötti súlygyarapodás mértéke, így a GDM rizikója feltehetően nem csökkenthető kora terhességi életmódi tanácsadással. A vizsgálatot támogatta: OTKA 68575/2007.

Ikerpárban előforduló öröklődő phaeochromocytoma

Tóth Géza¹, Patócs Attila², Tóth Miklós³

¹Szent Lázár Megyei Kórház Endokrinológiai Szakrendelés, Salgótarján; ²Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem Lendület Örökletes Endokrin daganatok Kutatócsoport, Budapest;

³Semmelweis Egyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A phaeochromocytoma a katecholamintermelő mellékvesevelő neuroendokrin sejtjeinek daganata. Az extra-adrenalisán elhelyezkedő phaeochromocytomákat paragangliomának nevezzük. A phaeochromocytomák nagy része sporadikusan fordul elő, kisebb részük viszont genetikai mutáció következtében kialakuló, azaz

genetikailag determinált, úgynevezett öröklődő forma. Az öröklődő phaeochromocytoma-paraganglioma szindrómák incidenciája folyamatosan növekszik. Ez egyrészt az egyre szélesebb körben elterjedő genetikai vizsgálatokkal, valamint az újabb genetikai mutációk felfedezésével függhet össze. A szerzők rövid áttekintést nyújtanak az öröklődő phaeochromocytoma-paraganglioma szindrómákról. Ezt követően olyan egypetéjű ikerpár esetét mutatják be, akiknél kétoldali phaeochromocytoma igazolódott. Ennek háttérében a genetikai vizsgálat egy nemrégiben felfedezett mutációt (TMEM-127-es gén deléciója) talált. Az eset különlegességét az adja, hogy öröklődő phaeochromocytomában szenvedő ikerpárról az irodalom ez idáig még nem tett említést. Az egész családra kiterjesztett genetikai vizsgálat során 4 generáción keresztül tudtuk igazolni az öröklődés menetét.